

**Studio prospettico sull'impiego
dell'elettrobisturi e di strumenti a basso
potere termico negli svuotamenti latero-
cervicali in pazienti affetti da carcinoma
del cavo orale.
Analisi comparativa dei risultati.**

Indice

Introduzione.....	5
1. Metastasi linfonodali nei tumori testa-collo	7
1.1. Anatomia e fisiologia del sistema linfonodale del collo	7
1.2. Incidenza e distribuzione delle metastasi laterocervicali nei tumori testa-collo	12
2. Svuotamenti laterocervicali.....	14
2.1. Classificazione	14
2.2. Indicazioni	19
2.3. Tempi chirurgici	20
2.3.1. Svuotamento radicale classico (RND).....	20
2.3.2. Svuotamento radicale modificato (mRND)	21
2.4. Complicanze legate agli svuotamenti laterocervicali.....	23
3. Elettrobisturi e strumenti per dissezione a basso potere termico	25
3.1. Bisturi elettrico.....	25
3.2. Ultracision Harmonic Scalpel	28
3.3. LigaSure Vessel Sealing System.....	33
3.4. Effetti sui tessuti biologici	34
3.5. Aspetti istopatologici del danno termico	37
4. Scopo dello studio.....	43
5. Materiali e metodi.....	44
5.1. Parte sperimentale biologica	44
5.1.1. Escissione dei frammenti istologici	Errore. Il segnalibro non è definito.
5.1.2. Preparazione dei frammenti istologici	46
5.1.3. Modello di analisi del danno termico	46
5.2. Parte sperimentale funzionale. Dati preliminari.	48
5.2.1. Popolazione di pazienti in studio	48
5.2.2. Modalità di impiego degli strumenti negli svuotamenti del collo.....	50
5.2.3. Valutazione del risultato chirurgico.....	51
5.2.4. Analisi statistica.....	52
5.2.5. Analisi dei costi.....	60

6. Risultati	54
6.1. Parte sperimentale biologica.....	54
6.2. Parte sperimentale funzionale	60
7. Discussione	62
8. Conclusioni	67
9. Bibliografia	68

Indice delle Figure

Figura 1	Sezione trasversale del collo.....	8
Figura 2	Fasce di rivestimento del collo	9
Figura 3	Livelli linfonodali del collo	11
Figura 4	Stadiazione delle metastasi linfonodali a livello del collo	14
Figura 5	Svuotamento radicale classico	15
Figura 6	Svuotamento radicale allargato.....	15
Figura 7	Svuotamento radicale modificato tipo I.....	16
Figura 8	Svuotamento radicale modificato tipo II	16
Figura 9	Svuotamento radicale modificato tipo III.....	17
Figura 10	Svuotamento selettivo sopraomoioideo	17
Figura 11	Svuotamento selettivo sopraomoioideo esteso	18
Figura 12	Svuotamento selettivo anterolaterale.....	18
Figura 13	Svuotamento selettivo del compartimento anteriore	19
Figura 14	Svuotamento selettivo posterolaterale.....	19
Figura 15	Elettrobisturi, funzionamento monopolare	27
Figura 16	Elettrobisturi, funzionamento bipolare	28
Figura 17	Funzionamento del bisturi ad ultrasuoni.....	29
Figura 18	Harmonic Sharp Curved Blade	32
Figura 19	UltraCision, Harmonic Focus	32
Figura 20	Sezione longitudinale di arteria sottoposta a sintesi con LigaSure	33
Figura 21	LigaSure Small Jaw.....	34
Figura 22	Tessuto fibro-collagene danneggiato e fibro-collagene sano	38

Figura 23 Tessuto fuso: aumentata impregnazione, strutture cellulari poco identificabili.....	39
Figura 24 Tessuto alterato: deformazione delle strutture cellulari sia nucleari che citoplasmatiche.....	39
Figura 25 Tessuto sano: nuclei rotondi, strutture nucleari visibili, tipologie cellulari identificabili	40
Figura 26 Illustrazione schematica delle caratteristiche dominanti per ogni zona	40
Figura 27 Danno termico nel tessuto nervoso.....	41
Figura 28 Tessuto nervoso inalterato	42
Figura 29 Il frammento di tessuto schematizzato, viene prima marcato con il pennarello e poi inciso	Errore. Il segnalibro non è definito.
Figura 30 Il frammento di tessuto schematizzato, viene prima marcato con il pennarello e poi inciso	46
Figura 31 Modello di analisi del danno termico nel tessuto fibro-collagene	47
Figura 32 Modello di analisi del danno termico nel tessuto cellulare .	48
Figura 33 Estensione del danno nel tessuto cutaneo	56
Figura 34 Estensione del danno nel tessuto muscolare.....	57
Figura 35 Danno termico da elettrobisturi, Ultracision e Ligasure.....	59
Figura 36 Estensione del danno nel tessuto vascolare.....	65
Figura 37 Danno termico in un vaso venoso.....	66

Indice delle Tabelle

Tabella 1. Effetti termici sui tessuti.....	35
Tabella 2. Meccanismo d'azione di diversi dispositivi per emostasi e sintesi tissutale	36
Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti	49
Tabella 4. Confronto del danno termico in tessuti prelevati dopo uno svuotamento laterocervicale	54
Tabella 5. Confronto statistico dei risultati.....	60
Tabella 6. Spesa degli strumenti negli interventi	62

Introduzione

Il fattore prognostico più importante per i tumori maligni delle vie aero-digestive superiori, come ampiamente riportato in letteratura⁽¹⁾, è rappresentato dal coinvolgimento dei linfonodi cervicali. La stragrande maggioranza dei malati muore a causa di una progressione loco-regionale della malattia dal momento che non sopravvive abbastanza a lungo da sviluppare metastasi a distanza. Il programma terapeutico prevede quindi, in associazione alla resezione del tumore primitivo, un trattamento ad intento curativo delle metastasi linfonodali cervicali quando queste sono clinicamente evidenti, o un trattamento di tipo elettivo quando non sono evidenziabili ma la probabilità di metastasi occulte supera il 20%⁽²⁻³⁾. Ad oggi, a dispetto dello sviluppo di nuove tecnologie, il trattamento chirurgico rimane il più efficace nel garantire la radicalità oncologica. Un tempo, venivano impiegate tecniche chirurgiche demolitive alle quali, progressivamente, si sono affiancate metodiche più conservative e rispettose della funzione residua⁽⁴⁾.

Il comparto linfonodale laterocervicale comprende il tessuto adiposo e i linfonodi intorno alla vena giugulare interna che si estendono dall'arteria carotide al muscolo trapezio e dalla vena succlavia al nervo ipoglosso. Lo svuotamento del collo è l'intervento chirurgico che ha lo scopo di asportare le stazioni linfonodali cervicali che possono essere sede di metastasi.

Le complicanze più frequenti legate in maniera specifica a questo tipo d'intervento si suddividono in locali peri-operatorie e tardive. Tra le perioperatorie ci sono la perdita ematica intraoperatoria, il dolore post-operatorio, le infezioni della ferita chirurgica e l'allungamento del tempo di ricovero.

Tra le complicanze tardive ci sono la retrazione della cute, la shoulder syndrome per lesioni del nervo accessorio spinale e del plesso cervicale, la paralisi del nervo frenico, lesioni del dotto toracico, la sindrome di Claude-Bernard-Horner⁽⁵⁾.

Tradizionalmente lo svuotamento del collo viene condotto mediante l'utilizzo di una lama fredda e/o di un elettrobisturi e l'emostasi viene garantita con l'utilizzo di legature e/o clips. Già da alcuni anni però, in questo tipo di chirurgia, sono stati introdotti nuovi strumenti per l'emostasi e la sintesi tissutale caratterizzati

dal fatto di sviluppare, nei tessuti in cui vengono utilizzati, una diffusione termica ridotta rispetto all'elettrobisturi. Tra i suddetti strumenti a basso potere termico abbiamo il bisturi ad ultrasuoni, Ultracision Harmonic Scalpel, e il LigaSure Vessel Sealing System.

In letteratura esistono diversi studi che descrivono l'applicazione e l'efficacia di entrambi i dispositivi nelle dissezioni del collo.

Dal momento che il risultato oncologico, ovvero il conseguimento della radicalità, viene raggiunto indipendentemente dal tipo di strumento utilizzato, è possibile che non valga altrettanto per l'outcome funzionale; esso potrebbe essere influenzato dall'estensione del danno termico nei tessuti sani e da differenze riguardo ai tempi di guarigione e alle complicanze.

Attraverso i dati preliminari del nostro studio, e con il proseguimento negli anni a venire, vogliamo valutare se esista o meno un vantaggio significativo dal punto di vista funzionale nell'utilizzo di un tipo di strumento rispetto ad un altro.

1. Metastasi linfonodali nei tumori testa- collo

1.1. Anatomia e fisiologia del sistema linfonodale del collo

I patterns di diffusione tumorale per via linfatica variano in base alla sede anatomica coinvolta dal tumore.

La localizzazione delle metastasi linfonodali ha un significato prognostico importante in pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del distretto testa-collo.

La sopravvivenza è significativamente peggiore quando le metastasi coinvolgono i linfonodi oltre la prima stazione di drenaggio ed in particolare i linfonodi della regione inferiore del collo (livelli IV e V).

L'esame istopatologico è l'unico metodo che permette con certezza di escludere la presenza di metastasi linfonodali.

Attualmente nessuna tecnica di imaging è in grado di identificare foci tumorali microscopici nelle stazioni linfonodali o di permettere una diagnosi differenziale tra un piccolo linfonodo infiammatorio ed un piccolo linfonodo maligno.

Quando rilevati per mezzo delle metodiche di imaging i linfonodi vengono descritti in base alla sede, al numero, alla consistenza, alle dimensioni e motilità sui piani superficiali e profondi.

È' ormai riconosciuto che la maggior parte delle masse linfonodali al di sopra dei 3 centimetri di diametro non sono singoli linfonodi ma sono più spesso linfonodi confluenti o masse tumorali dei tessuti molli del collo. Studi di imaging che mostrano l'interessamento dei margini linfonodali o del grasso intranodale con perdita della normale forma ovale del linfonodo suggeriscono fortemente la diffusione tumorale oltre la capsula.

L'esame istopatologico permette di documentare l'estensione della malattia e di determinare l'eventuale diffusione extracapsulare nei linfonodi coinvolti⁽⁶⁾.

I linfonodi del collo sono raccolti in gruppi o stazioni e formano catene che fanno da satelliti alle strutture vascolari e nervose. Tutte queste stazioni vengono divise in varie regioni in base a numerosi parametri quindi la nomenclatura varia a seconda della classificazione che si adotta.

Secondo un criterio anatomico possiamo distinguere, in sezione trasversale, due grandi regioni cervicali : quella anteriore o tracheliana e quella posteriore o nucale; la linea convenzionale che li divide si estende dai processi trasversi vertebrali ai margini anteriori dei muscoli trapezi⁽⁷⁾. (Fig. 1)

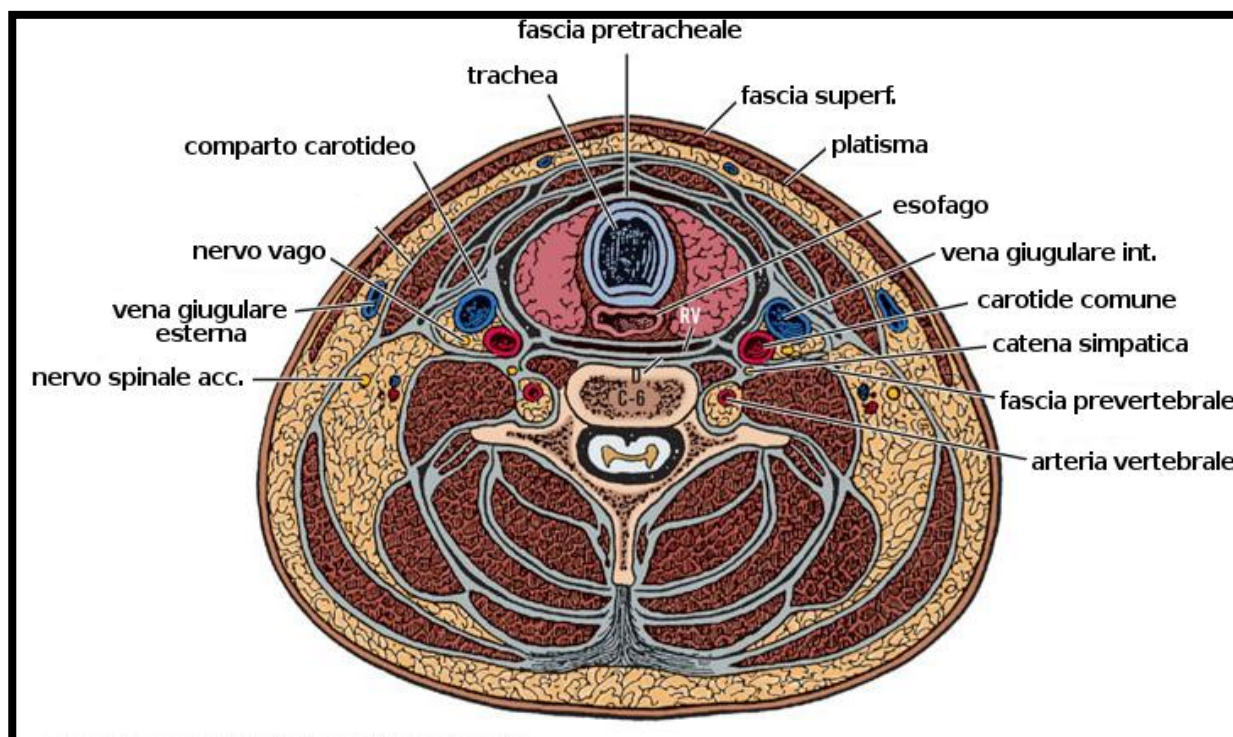


Figura 1
Sezione trasversale del collo

La regione posteriore viene interessata prevalentemente dalle patologie del rachide, quindi non rientra nelle competenze otorinolaringoiatriche.

La regione anteriore, situata tra la clavicola e il manubrio dello sterno in basso e il margine inferiore della mandibola in alto, viene a sua volta suddivisa in quattro zone: sopraioidea e sottoioidea (impari e mediane), carotidea e sopraclaveare (pari e laterali).

I linfonodi laterocervicali sono sempre contenuti negli spazi cellulo-adiposi esistenti tra le fasce di rivestimento del collo e non ve ne sono all'interno di quelle che circondano l'asse vascolo-nervoso ed i suoi vari muscoli. Nel collo ci sono tre fasce di rivestimento: la fascia superficiale, che si sdoppia ad avvolgere il muscolo sternocleidomastoideo, le ghiandole salivari parotide e sottomascellare; la fascia media che contiene i muscoli sottoioidei; la fascia profonda che si sdoppia a contenere i muscoli scaleni ed il muscolo elevatore della scapola. (Fig.2)

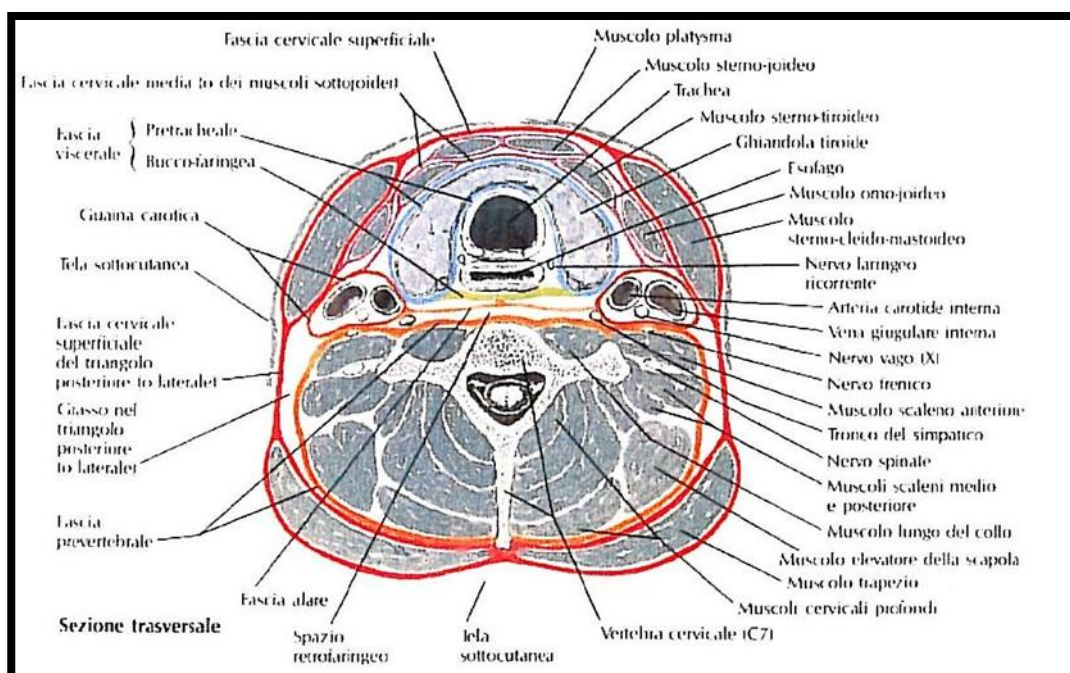


Figura 2
Fasce di rivestimento del collo

Le stazioni linfonodali e i vasi linfatici sono contenuti nello spazio compreso tra le fasce cervicali; pertanto lo svuotamento degli spazi del collo, a partire dal contenuto cellulo-adiposo delle fasce, comprende l'intero sistema linfatico del collo.

La descrizione attualmente più utilizzata della rete linfatica cervicale, con particolare riferimento alla diffusione metastatica dei tumori maligni della VADS, è quella proposta dall'Head and Neck Service del Memorial Sloan-Kattering Cancer Center⁽⁸⁻⁹⁾ che descrive sette livelli linfonodali:

- Livello I: linfonodi del triangolo sottomandibolare.

Sono situati al di sopra dell'osso ioide, sotto al muscolo miloioideo e anteriormente al margine posteriore della ghiandola sottomandibolare.

o Ia: linfonodi sottomentonieri, posti tra i margini mediali dei ventri anteriori dei muscoli digastrici, al di sopra dell'osso ioide e sotto i muscoli miloioidei.

o Ib: linfonodi sottomandibolari, al di sopra dell'osso ioide, sotto il muscolo miloioideo, lateralmente e posteriormente al ventre anteriore del muscolo digastrico e anteriormente al piano passante per il margine posteriore della ghiandola sottomandibolare.

- Livello II: linfonodi superiori della catena giugulare interna, detti anche linfonodi giugulo-digastrici, sono compresi tra la base cranica e il piano passante per lo iode. I linfonodi di questo livello si trovano posteriormente al piano passante per il margine posteriore della ghiandola sottomandibolare e anteriormente al margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo.
 - o IIa: linfonodi giugulari anteriori, sono i linfonodi situati anteriormente, lateralmente, posteriormente e medialmente rispetto al nervo spinale e alla vena giugulare interna.
 - o IIb: linfonodi giugulari posteriori, situati posteriormente alla vena giugulare interna e al nervo spinale.
- Livello III: linfonodi della catena giugulare interna medi, detti anche giugulo-carotidei, sono delimitati dal piano passante per l'osso iode, superiormente e il margine superiore del muscolo omoioideo, inferiormente. Sono situati al di sotto del margine inferiore dell'osso iode, superiormente al margine inferiore della cartilagine cricoide e anteriormente al margine posteriore del muscolo sternocleidomastoideo, laterali rispetto al margine mediale dell'arteria carotide comune.
- Livello IV: linfonodi della catena giugulare inferiore, detti giugulo-omoioidei, sono delimitati superiormente da un piano passante dal margine superiore del muscolo omoioideo ed inferiormente dalla clavicola. Sono situati sotto al margine inferiore della cartilagine cricoide, superiormente alla clavicola e lateralmente all'arteria carotide. Inoltre sono posti anteriormente e medialmente rispetto a un piano passante per il bordo posteriore del muscolo sternocleidomastoideo e il bordo postero laterale del muscolo scaleno anteriore.
- Livello V: linfonodi della catena dello spinale e dell'arteria cervicale trasversa. Sono situati nel triangolo posteriore del collo, delimitato in avanti dal bordo laterale del muscolo sternocleidomastoideo, posteriormente dal bordo anteriore del muscolo trapezio ed inferiormente dalla clavicola.
 - o Va: linfonodi spinali accessori, situati dalla base cranica al margine inferiore della cartilagine cricoide

o Vb: linfonodi cervicali trasversi e sopraclaveari, disposti inferiormente al livello del margine inferiore dell'arco cricoideo e superiormente alla clavicola.

- Livello VI: linfonodi del compartimento anteriore, delimitato lateralmente dalle arterie carotidi comuni, superiormente dall'osso ioide e lateralmente dalle arterie carotidi comuni, inferiormente dal margine superiore del manubrio. Include i linfonodi prelaringei, pretracheali, paratracheali e pretiroidei.

- Livello VII: i linfonodi delimitati dal margine superiore del manubrio e inferiormente dalla vena anonima⁽⁸⁾. (Fig.3)

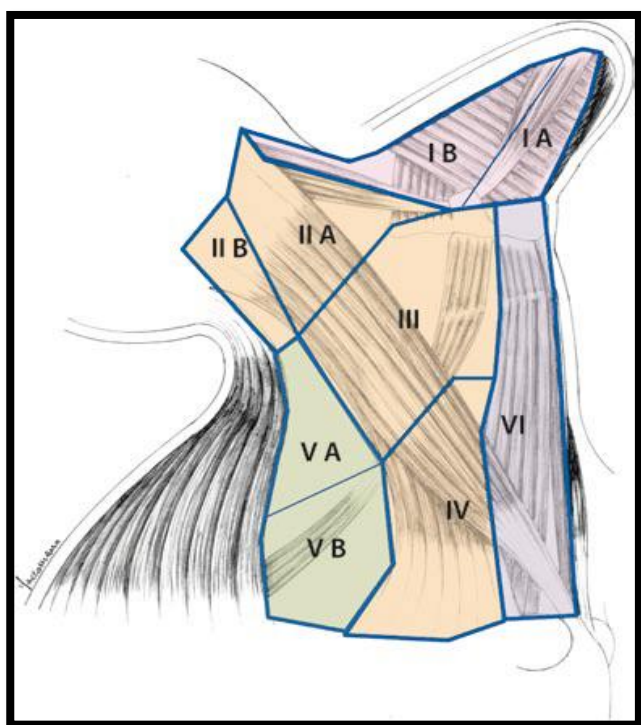


Figura 3
Livelli linfonodali del collo

Le peculiarità anatomiche della regione testa-collo permettono la resezione "en bloc" del tumore primitivo e della rete linfatica satellite e cioè l'asportazione completa della rete linfatica posta tra il tumore e il primo linfonodo satellite, in cui teoricamente sono contenute le cellule neoplastiche in transito⁽¹⁰⁾.

1.2. Incidenza e distribuzione delle metastasi laterocervicali nei tumori testa-collo

I tumori del distretto testa-collo sono rappresentati da tutte quelle neoplasie che originano dalle vie aerodigestive superiori (VADS): cavità nasali e seni paranasali, faringe (rinofaringe, orofaringe e ipofaringe), ghiandole salivari, cavità orale, laringe e tiroide.

I tumori maligni della testa e del collo rappresentano, a livello mondiale, circa il 10% dei tumori maligni negli uomini ed il 4% nelle donne. Le variazioni nella loro incidenza e mortalità sono molto marcate, con i tassi più elevati in India e Francia settentrionale. In Italia, nei primi anni novanta, si stima che i nuovi casi di tumori maligni del cavo orale e della faringe siano stati all'anno circa 4.600 negli uomini e 1.300 nelle donne.

In Italia i tassi di incidenza sono più elevati nelle regioni settentrionali rispetto a quelle centro-meridionali e insulari sia per il carcinoma del cavo orale e della faringe (di circa tre volte) che per quello della laringe (di circa due volte).

La sopravvivenza a 5 anni varia tra il 10% e il 95% a seconda della sede e dello stadio della neoplasia.

La prognosi varia a seconda delle diverse sedi interessate, dalle diverse vie di diffusione locale e linfatica e dalla precocità dei sintomi d'esordio, mentre le metastasi a distanza per via ematica sono generalmente rare e tardive.

Infatti, l'analisi delle cause di morte per neoplasia evidenzia l'assoluta prevalenza delle ricadute locali (circa 20% dei casi) rispetto alle ricadute regionali (circa 10% dei casi) e ai casi di metastasi a distanza o di tumori primitivi metacroni (circa 3%).

E' per questo caratteristico comportamento biologico, che si può parlare dei carcinomi della regione cervico-facciale come di "tumori a malignità locoregionale"⁽¹¹⁾.

La classificazione clinica dello stato linfonodale è basata essenzialmente sulle dimensioni, sul numero e sulla monolateralità o bilateralità delle metastasi.

Nel 1964 Fisch propose, grazie all'utilizzo di tecniche di linfografia per lo studio del drenaggio linfatico, una suddivisione dei linfonodi del collo in cinque livelli.

Successivamente, presso il Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, venne stabilita una nuova classificazione che individua sette livelli linfonodali; cinque nella porzione laterale del collo e due nella porzione centrale.

La stadiazione clinica delle linfadenopatie cervicali sede di metastasi, ad eccezione che per i tumori della rinofaringe e della tiroide⁽¹²⁾, è la seguente :

Nx: I linfonodi regionali non possono essere valutati.

N0: Assenza di metastasi linfonodali cliniche.

N1: Metastasi in un singolo linfonodo omolaterale, 3 cm o meno nel suo diametro maggiore.

N2: Metastasi in un singolo linfonodo omolaterale di più di 3 cm ma meno di 6 cm nel diametro maggiore; oppure in linfonodi multipli omolaterali di non più di 6 cm nel loro diametro maggiore.

N2a: Metastasi in un singolo linfonodo di più di 3 cm ma non superiore a 6 cm nel suo diametro maggiore.

N2b: Metastasi in linfonodi multipli omolaterali di non più di 6 cm nel loro diametro massimo.

N2c: Metastasi linfonodali bilaterali o controlaterali di non più di 6 centimetri nel loro diametro massimo.

N3: Metastasi in un linfonodo di più di 6 cm nel suo diametro maggiore. (Fig.4)

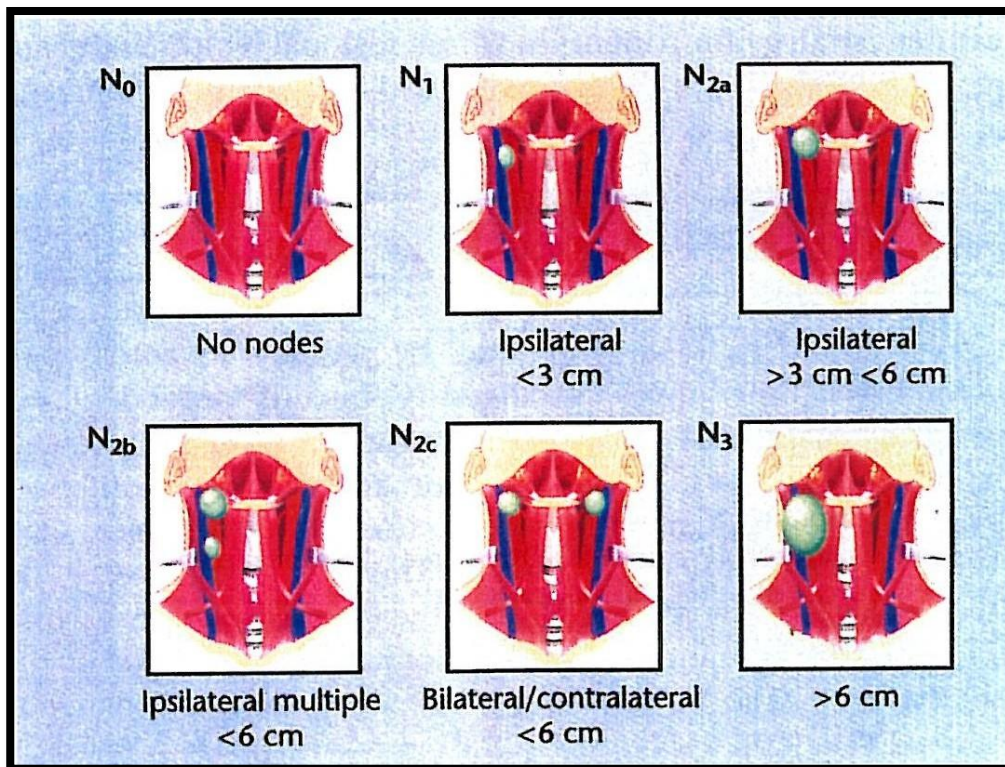


Figura 4 Stadiazione delle metastasi linfonodali cervicali

2. Svuotamenti laterocervicali

2.1 Classificazione

Nel 1991 la American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery ha proposto una classificazione dei vari tipi di svuotamento del collo.

Lo **svuotamento demolitivo (o radicale classico)** prevede l'asportazione dei livelli linfonodali I, II, III, IV e V e delle strutture non linfonodali quali il muscolo sternocleidomastoideo, il nervo accessorio spinale, la vena giugulare interna⁽¹³⁾ (Fig.5).

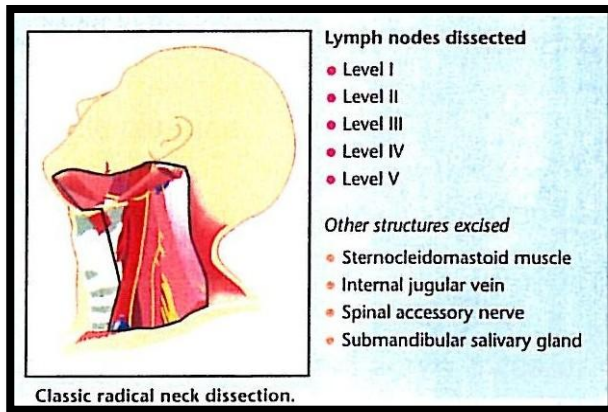
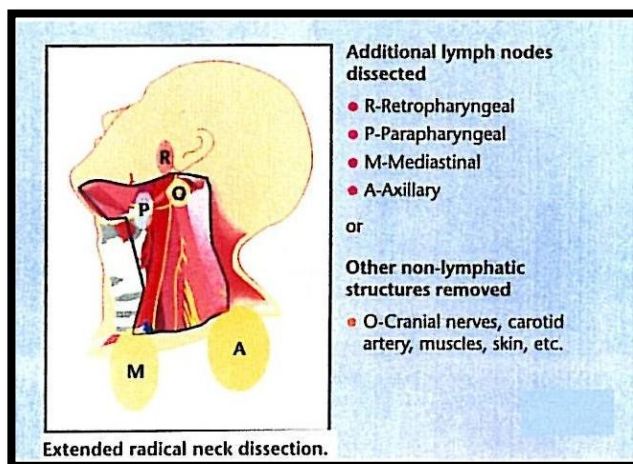


Figura 5
Svuotamento radicale classico

Lo **svuotamento radicale allargato** comprende le medesime strutture del radicale classico più altre strutture quali linfonodi retro faringei, parafaringei, mediastinici, ascellari, nervi cranici, arteria carotide, muscoli e cute del collo⁽¹²⁾



(Fig.6).

Figura 6
Svuotamento radicale allargato

Lo **svuotamento radicale modificato** prevede l'escissione dei livelli I-II-III-IV-V preservando una o più delle strutture extralinfatiche⁽¹⁴⁻¹⁵⁾.

Viene suddiviso in:

- **Tipo I** prevede la conservazione del nervo accessorio spinale (Fig.7).

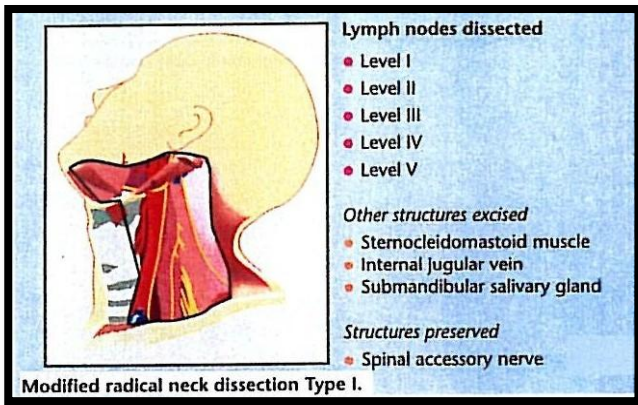


Figura 7
Svuotamento radicale modificato tipo I

- **Tipo II** prevede la conservazione del nervo accessorio spinale e del muscolo sternocleidomastoideo(Fig.8).

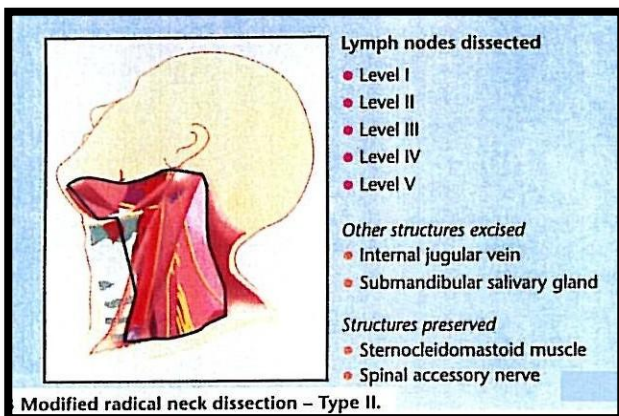


Figura 8
Svuotamento radicale modificato tipo II

- **Tipo III** prevede la conservazione del nervo accessorio spinale, della vena giugulare interna e del muscolo sternocleidomastoideo (Fig.9).

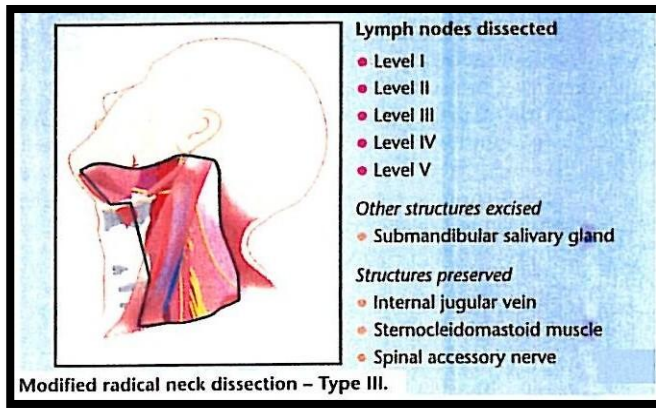


Figura 9
Svuotamento radicale modificato tipo III

Lo **svuotamento selettivo prevede** la dissezione solo di alcuni livelli linfonodali con risparmio delle strutture extralinfatice (muscolo sternocleidomastoideo, nervo accessorio spinale e vena giugulare interna)⁽¹⁶⁾.

In base ai livelli che vengono rimossi si dividono in:

Svuotamento sovraomoioideo (SND,I-III) che prevede l'asportazione dei livelli linfonodali I, II, III e della ghiandola sottomandibolare (Fig.10).

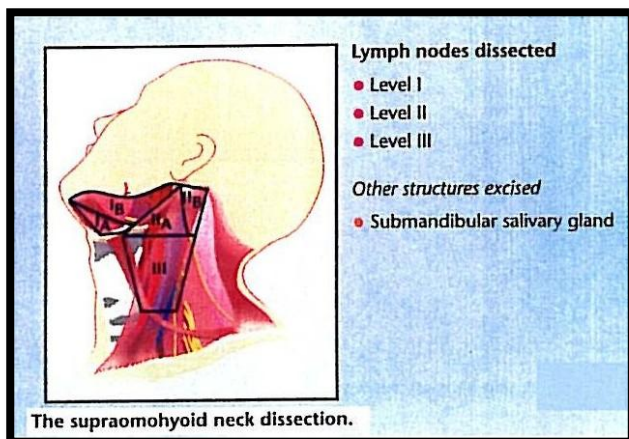


Figura 10
Svuotamento selettivo sovraomoioideo

Svuotamento sovraomoioideo esteso che prevede l'asportazione dei livelli linfonodali I, II, III, IV e della ghiandola sottomandibolare (Fig.11).

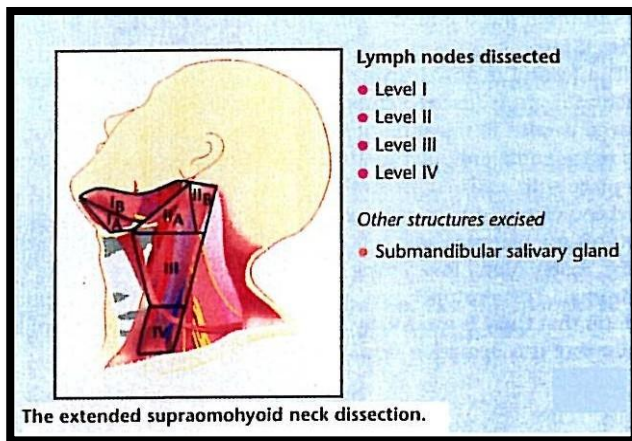


Figura 11
Svuotamento selettivo sovraomoiideo esteso

Svuotamento anterolaterale (SND II-IV) che prevede la sola escissione dei livelli linfonodali II, III e IV (Fig.12).

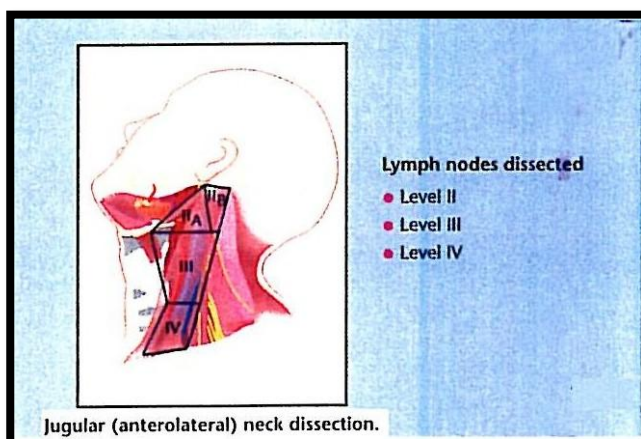


Figura 12
Svuotamento selettivo anterolaterale

Svuotamento del comparto anteriore che comprende l'escissione dei livelli linfonodali VI e VII (Fig.13).

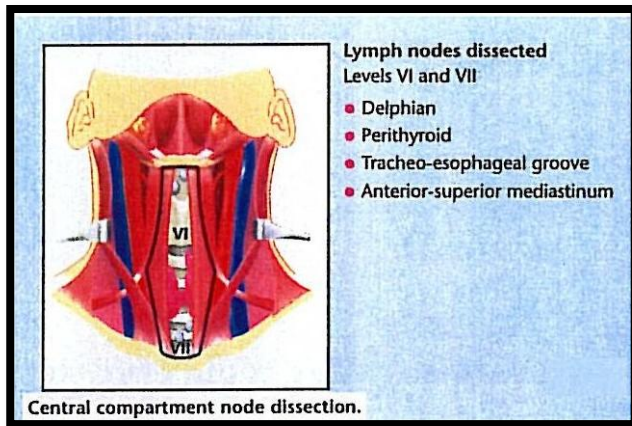


Figura 13
Svuotamento selettivo del compartimento anteriore

Svuotamento posterolaterale che comprende l'escissione dei livelli linfonodali II, III, IV e V (Fig.14).

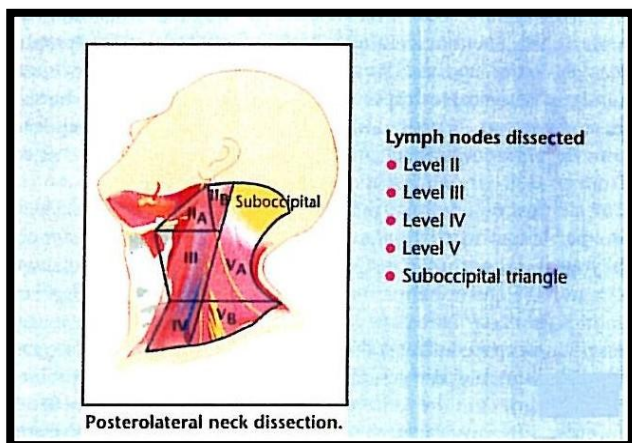


Figura 14
Svuotamento selettivo posterolaterale

2.2. Indicazioni

Lo svuotamento radicale classico trova indicazione nel caso di metastasi linfonodali classificabili come N2b o N3, linfonodi con segni di colliquazione centrale, metastasi con estensione extracapsulare, in presenza di infiltrazione cutanea o di metastasi linfonodali dopo radioterapia sul collo.

Lo svuotamento radicale modificato è indicato in presenza di metastasi classificabili come N1 e N2 e senza evidenza di una delle seguenti eventualità:

fissità linfonodale, estensione extranodale, fusione linfonodale, infiltrazione cutanea, comparsa di metastasi dopo radioterapia, colliquazione necrotica centrale del linfonodo.

Lo svuotamento selettivo è indicato nei colli clinicamente N0 e ha lo scopo di rimuovere unicamente i gruppi linfonodali più frequentemente sede di metastasi. L'indicazione è diversificata in relazione alla sede del tumore primitivo⁽¹⁷⁾.

2.3. Tempi chirurgici

2.3.1. Svuotamento radicale classico (RND)

Incisione cutanea. Generalmente eseguita obliquamente dalla mastoide al giugulo (secondo Andrè), se lo svuotamento è un atto chirurgico a sé stante. Variabile se associato a interventi su T.

I limiti dello svuotamento sono rappresentati: in alto dal margine mandibolare inferiore e dal polo inferiore della parotide; in basso dal margine superiore della clavicola; posteriormente dal margine anteriore del muscolo trapezio; medialmente dal margine posteriore dei muscoli sottoioidei.

Sacrificio del muscolo sternocleidomastoideo, del nervo accessorio spinale e della vena giugulare interna. Dopo aver isolato e legato la giugulare esterna, si incide la fascia comune lungo i confini dello svuotamento. Vengono sezionati e ribaltati verso l'alto i capi sternali e clavicolari dello SCM e sezionato e ribaltato in alto anche il muscolo omoioideo. Si visualizza così la vena giugulare interna che viene isolata e separata dall'avventizia della carotide comune e si procede alla sua sezione tra due legature. Dal bordo anteriore del muscolo trapezio seguendo il piano dei muscoli scaleni, si svuota progressivamente la fossa clavicolare e il triangolo posteriore. Con la dissezione, si incontrano il nervo accessorio spinale, che verrà sacrificato, il plesso brachiale e il nervo frenico che vengono risparmiati. Il muscolo SCM viene sezionato in alto e il moncone viene clampato e attratto in basso. Dopo aver sezionato il ventre posteriore del digastrico, il muscolo

stiloioideo e il nervo spinale, la vena giugulare interna sarà ben esposta così da poter essere legata e sezionata.

Svuotamento del IV-V livello. È necessario disseccare dai piani profondi il tessuto cellulo-adiposo del V livello procedendo dall'alto verso il basso fino a raggiungere il grasso sopraclaveare; si deve raggiungere il muscolo trapezio, che rappresenta il limite profondo dello svuotamento del V livello. È importante porre attenzione a non ledere a sinistra il dotto toracico e il nervo frenico.

Anteriorizzazione dello svuotamento e dissezione dei livelli II-III. L'attrazione anteriore del muscolo SCM permette la visualizzazione dell'arteria carotide. Si procede quindi allo svuotamento dal basso verso l'alto fino ad arrivare al ventre posteriore del muscolo digastrico che rappresenta il margine superiore dello svuotamento.

Svuotamento del I livello. Dopo aver identificato e trazionato in avanti e in basso la ghiandola sottomandibolare si visualizzano i vasi facciali che vengono sezionati. Si procede allo scollamento della ghiandola dalla sua loggia preservando il nervo linguale e il nervo ipoglosso. Si procede ad una accurata emostasi del campo. Si introduce un drenaggio in aspirazione e si effettua sutura per piani.

2.3.2. Svuotamento radicale modificato (mRND)

Vengono risparmiate una o più delle strutture extra-linfonodali: muscolo SCM, nervo accessorio spinale e vena giugulare interna.

Incisione cutanea. Anche in questo caso è eseguita obliquamente, dalla mastoide in alto al giugulo in basso, se lo svuotamento rappresenta un atto a sé stante; altrimenti è variabile in base alla sede del tumore. I limiti dello svuotamento sono rappresentati: in alto dal margine mandibolare inferiore e dal polo inferiore della parotide; in basso dal margine superiore della clavicola; posteriormente dal margine anteriore del muscolo trapezio; medialmente dal margine posteriore dei muscoli sottoioidei.

Incisione della fascia cervicale superficiale. La fascia viene incisa dalla clavicola alla mastoide, al di sopra del muscolo SCM. In alto si incide seguendo il

marginale inferiore del corpo della mandibola fino al polo inferiore della ghiandola parotide; in basso si incide lungo il margine superiore della clavicola per portarsi fino al giugulo. Si procede poi allo scollamento e ribaltamento della fascia in senso postero-anteriore; durante lo scollamento è necessario porre attenzione tra il terzo superiore e i due terzi inferiori dello SCM poiché a tale livello si potrebbe ledere il nervo accessorio spinale.

Isolamento anteriore del nervo accessorio spinale e svuotamento del livello

Iib. Una volta individuato il nervo, si scolla progressivamente seguendolo verso l'alto fino ad incontrare il ventre posteriore del muscolo digastrico: questo rappresenta il margine superiore del livello Iib. Una volta divaricati il muscolo digastrico e il muscolo SCM, si afferra il tessuto cellulo-adiposo e lo si mobilizza dai piani profondi facendolo passare al di sotto del nervo accessorio spinale.

Isolamento posteriore del nervo accessorio spinale.

Il rivestimento fasciale viene elevato anche posteriormente dal muscolo SCM. Per favorire tale manovra il margine dorsale del muscolo viene attratto con una pinza da lembo e delicatamente ruotato a fine di evidenziarne la faccia mediale. Per via smussa il rivestimento fasciale viene progressivamente sezionato fino a consentire l'apertura di due ampi tunnel sottomuscolari per ricongiungimento con la dissezione aponeurotica anteriore precedentemente effettuata. Nel procedere a tale tempo chirurgico va posta molta attenzione ad identificare, sul margine posteriore del muscolo SCM, il punto di Erb (emergenza dei rami del nervo grande auricolare e nervo cervicale trasverso del plesso cervicale).

Il nervo accessorio spinale emerge dal muscolo circa 2,5 cm più cranialmente rispetto a tale punto e circa 1 cm più medialmente. Con caute e progressive manovre dissettorie l'emergenza del nervo accessorio spinale (diretto verso il muscolo trapezio) viene identificata.

Il nervo accessorio spinale viene progressivamente liberato dal cellulare fibro-adiposo seguendolo fin dove raggiunge il margine anteriore del muscolo trapezio. Molta attenzione andrà posta nel cauterizzare i numerosi vasi venosi e arteriolari che accompagnano il nervo.

Svuotamento del V-VI livello. Dal momento che il muscolo SCM è accolto in uno sdoppiamento della fascia cervicale superficiale, è necessario scollare il margine posteriore del muscolo dalla fascia fino a formare due tunnel sottomuscolari, uno superiore ed uno inferiore. In tali tunnel vengono fatte passare due fettucce di garza che serviranno a trazionare il muscolo verso l'alto e scollarlo dai piani profondi. Si disseca pertanto il tessuto cellulo-adiposo del V livello dai piani profondi procedendo dall'alto verso il basso e in senso postero-anteriore.

Anteriorizzazione dello svuotamento e dissezione dei livelli IIa-III. A questo punto abbiamo una buona visualizzazione della vena giugulare interna e dell'arteria carotide interna. Le fettucce vengono attratte e fissate posteriormente verso il basso e lo svuotamento viene fatto passare sotto il muscolo SCM e anteriorizzato. Si procede allo scollamento del fascio vascolo-nervoso del collo dal basso verso l'alto fino ad arrivare al ventre posteriore del digastrico che rappresenta il margine superiore dello svuotamento.

Svuotamento del I livello. Dopo aver identificato e trazionato in avanti la ghiandola sottomandibolare si visualizzano i vasi facciali che vengono sezionati. Si procede allo scollamento anteriore della ghiandola dalla sua loggia preservando il nervo linguale e il nervo ipoglosso.

Si procede ad una accurata emostasi del campo. Si introduce un drenaggio in aspirazione e si procede a suturare per strati⁽¹⁷⁻¹⁸⁾.

2.4. Complicanze legate agli svuotamenti laterocervicali

Le complicanze degli svuotamenti latero-cervicali possono insorgere per lesioni a carico di strutture cervicali o come complicanze legate all'atto chirurgico⁽¹⁹⁾.

Nel livello I possono essere lesi il ramo marginalis mandibulae del nervo facciale (VII n.c.) e il nervo ipoglosso (XII n.c.).

Lesioni del marginalis mandibulae comportano l'incapacità, di entità variabile, di muovere verso il basso la metà del labbro inferiore del lato operato; nella maggioranza dei casi però questo deficit è solo temporaneo ed il recupero funzionale si può verificare nell'arco di un anno; può essere utile un'eventuale

fisioterapia per velocizzare i tempi di recupero. Traumatismi del nervo ipoglosso comportano ipomotilità dell'emilingua con scarse conseguenze sulla parola e sulla deglutizione; spesso il deficit è solo temporaneo. A livello II una complicanza piuttosto frequente è la lesione del n. accessorio spinale (XI n.c.) che provoca deficit di rotazione della testa verso il lato opposto al muscolo paretico, abbassamento e deficit dei movimenti di sollevamento della spalla omolaterale, tendenza alla scapola alata e sintomatologia dolorosa (shoulder syndrome). A livello III possono verificarsi lesioni del n. vago (X n.c.) e del tronco simpatico cervicale determinando la sindrome di Claude-Bernard-Horner. A livello IV possono essere danneggiati il n. vago (IX n.c.), il n. frenico, il simpatico cervicale, il dotto toracico a sinistra e la grande vena linfatica a destra.

A livello V possono essere lesi il nervo accessorio spinale (XI n.c.) e il plesso brachiale (S. di Déjerine-Klumpke).

A livello VI possono essere interessati i nervi laringei e le ghiandole paratiroidi.

Tra le complicanze legate all'atto chirurgico rientrano: eventi emorragici, intra- e post-operatori, che possono originare sia da vasi venosi che arteriosi; dolore post-operatorio; la formazione di ematomi (raccolte localizzate di sangue), sieromi (raccolte localizzate di siero) e linforragie che possono richiedere punture aspirative o il mantenimento del drenaggio; infezione della sede dell'intervento, nonostante sia generalmente ben controllata da terapia antibiotica, e flemmone del collo, che possono richiedere un nuovo intervento; edema della laringe, che, talvolta può rendere necessaria l'esecuzione di una tracheotomia; alterazioni nella guarigione della ferita e talvolta eventi necrotici.

Tutte le complicanze sopra riportate sono più frequenti se l'intervento è successivo ad un trattamento radioterapico o se il paziente presenta patologie concomitanti o terapie farmacologiche che favoriscono il sanguinamento.

3. Elettrobisturi e strumenti per dissezione a basso potere termico

Considerando la complessità delle strutture contenute nel collo, al fine di evitare complicanze intra- e postoperatorie, gli svuotamenti laterocervicali richiedono una dissezione meticolosa, un'esposizione delle strutture anatomiche in sicurezza e un'emostasi efficace; tutte procedure complesse e, soprattutto, dispendiose in termini di tempo⁽¹⁷⁾. Nel corso degli anni, nella pratica clinica, sono stati introdotti vari dispositivi che hanno reso l'emostasi e la sintesi tissutale più sicura e veloce. Tradizionalmente la tecnica prevede l'utilizzo della lama fredda ed emostasi mediante legatura dei vasi o per elettrocoagulazione.

In tempi più recenti, sta prendendo sempre più spazio l'utilizzo di strumenti di dissezione a basso potere termico; essi sono rappresentati da UltraCision Harmonic Scalpel e da LigaSure Vessel Sealing System⁽²⁰⁾.

Nell'ambito della chirurgia testa-collo sono largamente impiegati in interventi sulla tiroide e sulle paratiroidi, stanno diventando sempre più utilizzati nelle parotidectomie, nelle resezioni della ghiandola sottomandibolare, nelle glossectomie e nelle dissezioni del collo⁽²¹⁻²²⁾.

3.1 Bisturi elettrico

Il bisturi elettrico o elettrobisturi è uno strumento che sfrutta il riscaldamento prodotto dal passaggio di corrente a radiofrequenza per denaturare le proteine e ottenere procedure di taglio e coagulazione dei tessuti biologici. Uno dei principali vantaggi ottenuti dall'introduzione di questo strumento è stata la possibilità di tagliare e coagulare contemporaneamente⁽²³⁾.

I principali elementi costituenti l'elettrobisturi sono : un generatore di corrente a radiofrequenza, un elettrodo neutro (piastra neutra) posizionato sul paziente ed un elettrodo attivo, opportunamente sagomato, detto "manipolo" tenuto in mano dal chirurgo.

Quando il generatore produce corrente, questa passa dall'elettrodo attivo a quello neutro attraversando i tessuti e nel fare ciò genera calore nel punto di contatto

tra l'elettrodo e la cute. L'elettrodo attivo trasporta la corrente prodotta dal generatore al tessuto, quello neutro ha la funzione di raccoglierla e conseguentemente chiudere il circuito di corrente.

Il generatore produce correnti di frequenza comprese tra i 300 kHz e i 5 MHz. Non vengono utilizzate correnti inferiori ai 300 kHz perché possono produrre la stimolazione di nervi e muscoli. Con la corrente a frequenza molto maggiore di 200 kHz, invece, il sistema fisiologico del corpo umano non riesce a tradurre gli stimoli e si ha principalmente un effetto termico. La frequenza massima, tipicamente inferiore a 5 MHz, è limitata per minimizzare i problemi legati alle correnti di dispersione ad alta frequenza.

Per ottenere le diverse modalità di utilizzo (taglio, coagulo o mista) il generatore deve essere in grado di generare correnti di diverse forme d'onda e di diversa potenza. A seconda della forma dell'elettrodo attivo, della velocità con cui questo viene mosso, dell'intensità della corrente che si utilizza e della sua forma d'onda, si ottiene un effetto di taglio o di coagulo, oppure di taglio e coagulo insieme. L'attivazione dello strumento avviene attraverso l'impiego di pedali comandati dall'operatore o con pulsanti posizionati direttamente sullo strumento⁽²⁴⁾.

Nell'impiego dell'elettrobisturi esistono fondamentalmente tre modalità di funzionamento: monopolare classico, bipolare, monopolare monoterminale.

Il funzionamento monopolare è la modalità maggiormente utilizzata. L'elettrodo attivo e quello neutro, in questa modalità, hanno forma e funzioni completamente diverse. L'elettrodo attivo, o bisturi, è di piccole dimensioni e si trova nel sito chirurgico; può essere di varie forme: appiattita, sferica, ad anello o ad ago. L'elettrodo neutro è di dimensioni più grandi ed è adeso alla superficie corporea del paziente. Il bisturi produce un'elevata concentrazione di energia nel tessuto circostante il punto di contatto che crea l'effetto termico desiderato; l'energia viene poi raccolta dall'elettrodo neutro, che, avendo una superficie maggiore, non ha la stessa concentrazione di energia e non produce quindi nessun effetto biologico (Fig.15).

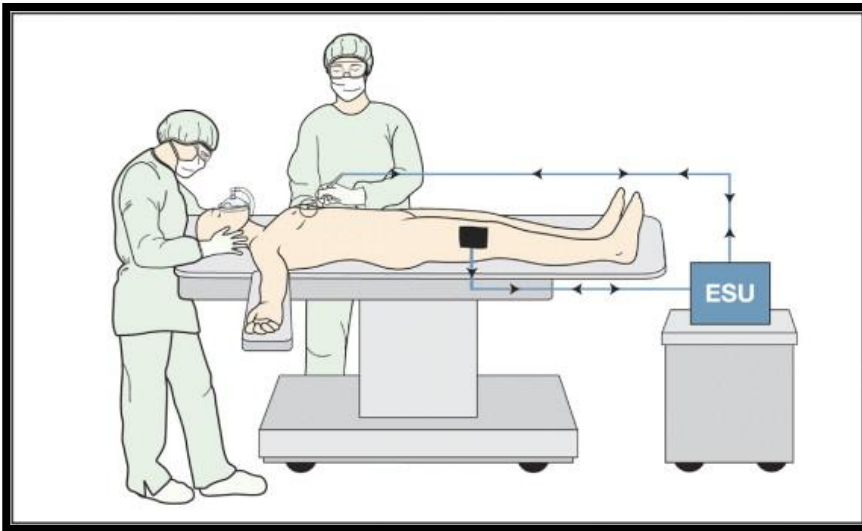


Figura 15
Elettrobisturi, funzionamento monopolare

Il funzionamento bipolare è impiegato soprattutto per coagulare piccole quantità di tessuto, come vasi sanguigni o piccoli tagli, e per eseguire procedure di taglio. In questa modalità entrambi gli elettrodi sono presenti nel sito chirurgico: al posto del bisturi vengono utilizzate le pinze bipolari dove in una estremità è presente l'elettrodo attivo mentre nell'altra quello neutro.

La corrente prodotta dal generatore attraversa solamente la quantità di tessuto contenuta tra le pinze e non l'intero corpo del paziente come avviene in modalità monopolare; per questo motivo non è necessaria la presenza della piastra neutra (Fig.16).

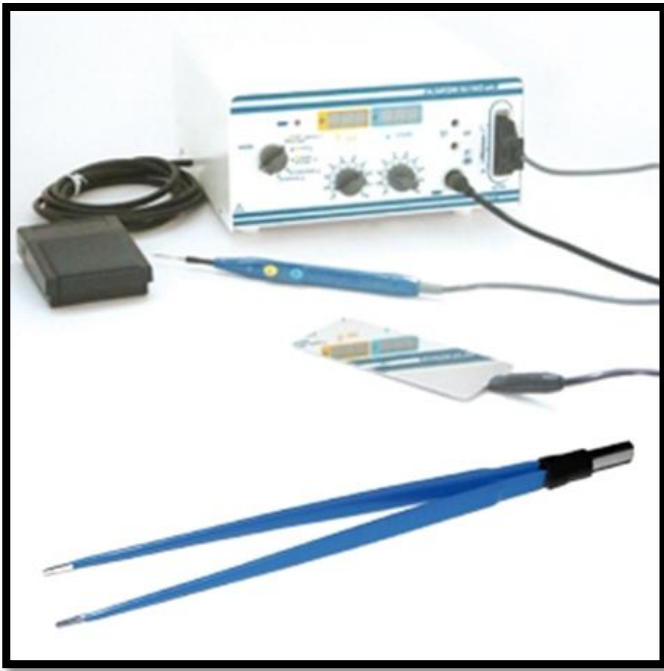


Figura 16
Elettrobisturi, funzionamento bipolare

Il funzionamento monopolare monoterminale è impiegato esclusivamente per applicazioni di bassa potenza (minore di 50 W) e si chiama monoterminale perché ha un solo elettrodo, quello attivo. Poiché vengono utilizzate basse potenze, le correnti scaricate attraverso il corpo non producono danni. Il dispositivo funziona nel modo seguente : il generatore eroga corrente, l'elettrodo attivo trasmette la corrente ai tessuti, la corrente viaggia attraverso il corpo umano, la piastra (detta elettrodo neutro o di ritorno) cattura la corrente attraverso il corpo, il generatore infine riceve dalla piastra la corrente di ritorno⁽²⁵⁾.

3.2 Ultracision Harmonic Scalpel

L'UltraCision è un dispositivo che permette il taglio, l'emostasi e la dissezione sfruttando la capacità degli ultrasuoni di provocare effetti meccanici e cavitazione nei tessuti biologici.

Gli ultrasuoni sono onde di pressione meccanica longitudinale che si possono propagare nei solidi, nei liquidi o nei gas.

Le onde comprese tra 20 e 20000 Hz sono quelle percepibili dall'orecchio umano, quelle con frequenza inferiore a 20 Hz sono dette infrasoniche e quelle con frequenza superiore a 20000Hz sono chiamate onde ultrasoniche o ultrasuoni.

La generazione degli ultrasuoni è basata sul principio della piezoelettricità in base al quale alcuni cristalli naturali (quarzo) o artificiali (ceramica, titanio di zinco) se stimolati da un impulso elettrico oscillano meccanicamente ad una frequenza che dipende dalle dimensioni geometriche del cristallo. Viceversa, se vengono stimolati meccanicamente producono ai loro capi una differenza di potenziale che varia con la stessa legge temporale dell'eccitazione meccanica applicata. Quindi una medesima piastra di materiale piezoelettrico può funzionare sia come sorgente di onde elastiche se eccitata elettricamente sia come generatore di onde elettriche se stimolata meccanicamente.

Per l'UltraCision la frequenza di risonanza è di 55,5 kHz⁽²⁶⁾.

Quando gli ultrasuoni viaggiano attraverso il tessuto perdono parte della loro energia che viene assorbita dal tessuto e trasformata in calore (Fig.17). Tale fenomeno fisico è detto attenuazione.

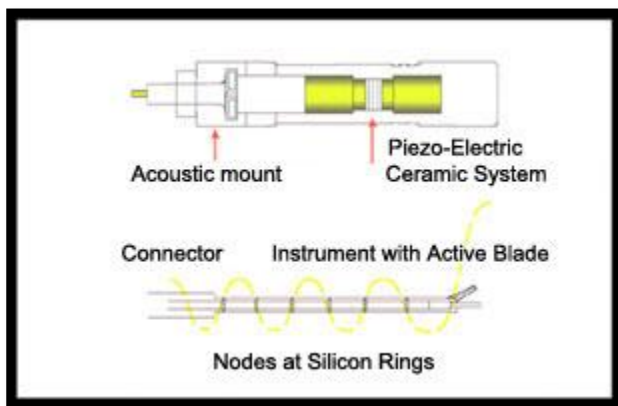


Figura 17
Funzionamento del bisturi ad ultrasuoni

Il sistema UltraCision è composto da un generatore, un manipolo, una pedaliera ed una serie accessori. La funzione del manipolo è di generare, amplificare e rilasciare energia ultrasonica ai tessuti.

Esso si avvale di tre componenti:

- un trasduttore acustico o piezoelettrico che converte l'energia elettrica in energia meccanica.

- un supporto acustico che fornisce amplificazione meccanica al movimento longitudinale.
- la lama dello strumento il cui movimento fornisce energia ultrasonica al tessuto.

La pedaliera permette di selezionare il livello di potenza desiderato. Maggiore è la potenza selezionata maggiore è l'escursione longitudinale della lama.

Lo scopo di utilizzo del bisturi armonico è quello di praticare dissezioni chirurgiche il più possibile atraumatiche ed emostatiche.

A livello tissutale può realizzare tre effetti : cavitazione, fusione proteica/coagulazione, taglio; questi effetti si possono applicare sul tessuto singolarmente o in combinazione sinergica⁽²⁷⁾.

Cavitazione : rappresenta la formazione di bolle di vapore nei fluidi quando ne viene alterata la velocità. La vibrazione trasmessa ai tessuti dal bisturi armonico comporta rapidi cambiamenti di volume del liquido intra ed extra-cellulare; ciò, a sua volta, provoca la formazione di bolle di vapore alla temperatura del corpo.

Nel parenchima le cellule esplodono, mentre nel tessuto connettivo la formazione di bolle porta alla dissezione dei piani del tessuto.

Il taglio cavitazionale è molto comodo per individuare i piani di clivaggio fra gli organi. Questi piani sono avascolari e pertanto se vengono individuati dal chirurgo permettono una dissezione quasi esangue.

Fusione proteica/coagulazione: il principio alla base della coagulazione ultrasonica è simile a quello dell'elettrochirurgia o del laser. I vasi sono compressi e chiusi da un coagulo proteico denaturato. Ciò che è differente è il modo in cui la proteina si denatura. L'elettrochirurgia ed il laser ottengono la formazione del coagulo surriscaldando i tessuti per denaturare la proteina. UltraCision ottiene la denaturazione della proteina trasferendo ai tessuti energia meccanica sufficiente a rompere i legami d'idrogeno delle proteine.

L'emostasi con UltraCision passa attraverso due fasi successive:

- Nella prima fase, detta di fusione proteica, la vibrazione della lama provoca la rottura dei legami quaternari e terziari dell'idrogeno presenti nelle proteine. Il

tessuto proteico si fonde in un collagene vischioso che occlude i vasi più piccoli (le temperature raggiunte in questa fase vanno dai 37°C ai 63°C)

- Utilizzando il dispositivo per tempi più lunghi, la frizione delle cellule provoca un aumento della temperatura che supera i 63°C; in questa seconda fase si ha la denaturazione proteica con rottura dei legami secondari di idrogeno della proteina. Con la diminuzione della temperatura la proteina è in grado di occludere i vasi maggiori.

Taglio: usando la tensione, la pressione od entrambe, il tessuto viene portato al di là dei suoi limiti elastici dalla vibrazione meccanica ad alta frequenza e viene facilmente tagliato da una lama affilata o dalla punta di uno strumento.

Con la tecnologia ad ultrasuoni l'equilibrio tra il taglio e la coagulazione è nelle mani del chirurgo; la velocità di taglio e la portata della coagulazione sono facilmente controllati e bilanciati per mezzo di quattro diversi fattori: potenza, lama, tensione dei tessuti, forza/pressione.

Potenza : UltraCision ha cinque livelli di potenza; se si aumenta il livello di potenza aumenta la velocità di taglio e diminuisce la coagulazione; al contrario, l'erogazione di minor potenza diminuisce la velocità di taglio e aumenta la coagulazione.

Lama : grazie a una lama più ampia e affilata l'UltraCision è in grado di tagliare più velocemente; utilizzando lo strumento senza punta si ottiene un miglior controllo della coagulazione.

Tensione dei tessuti : se la tensione dei tessuti è ridotta, la funzione di coagulazione predomina su quella di taglio.

Forza/pressione : con l'applicazione di una forza o pressione di entità modesta, si realizza una capacità coagulativa maggiore e tempi di taglio più dilatati. Una presa vigorosa e ferma permette una maggiore velocità di taglio e una minore capacità coagulativa⁽²⁸⁾.

Nello studio sono stati utilizzati due dispositivi della linea UltraCision:

- Harmonic synergy curved blade, strumento con punta piatta e superficie convessa e smussa che permette coagulazioni puntiformi e la legatura di piccoli vasi (<2mm) (Fig.18).



Figura 18
Harmonic synergy curved blade

- Harmonic Focus, è un dispositivo curvo disegnato in maniera specifica per dissezioni fini e delicate. Permette di tagliare, coagulare, afferrare e dissezionare (Fig.19).

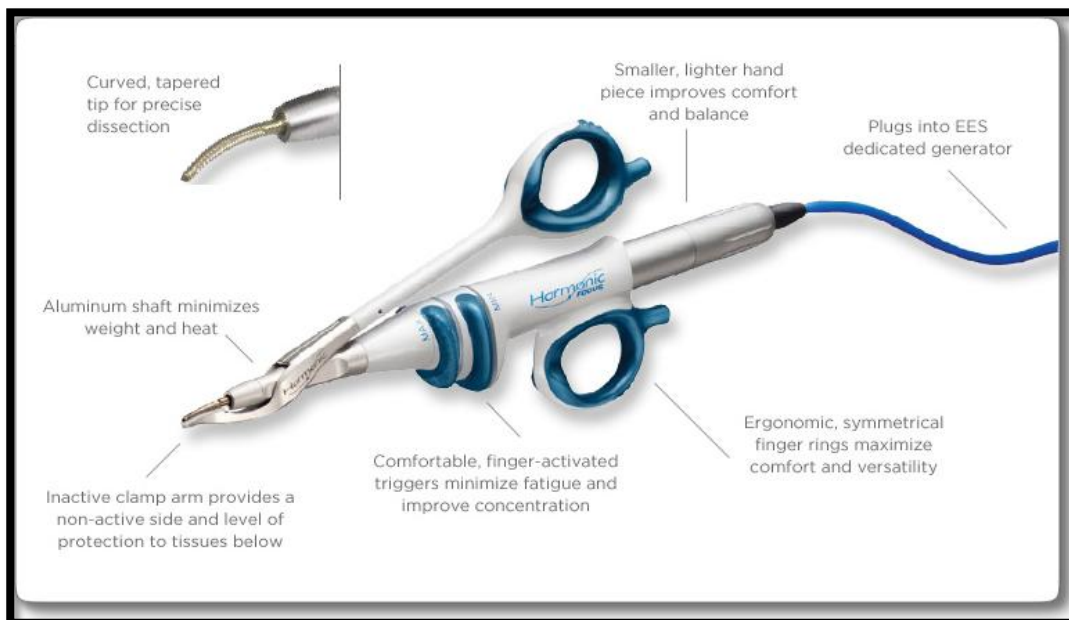


Figura 19
UltraCision, Harmonic Focus

3.3 LigaSure Vessel Sealing System

LigaSure è un sistema per la sintesi e coagulazione vascolare che utilizza una combinazione di pressione (fornita dalla pinza) e radiofrequenza applicata sui tessuti bersaglio⁽²⁹⁾. Il tessuto viene afferrato e compresso dallo strumento. L'emostasi non viene affidata alla formazione del trombo nel vaso prossimale, ma viene raggiunta attraverso la fusione del collagene e dell'elastina della parte intima del vaso creando una sintesi permanente. Si ha un effettivo cambiamento della natura delle pareti dei vasi in cui il collagene e l'elastina si fondono per creare un tessuto esattamente identico a quello originale (Fig.20).



Figura 20
Sezione longitudinale di arteria sottoposta a sintesi con LigaSure

Ligasure confina il suo effetto al tessuto o al vaso senza carbonizzazione, e con una minima diffusione termica ai tessuti adiacenti. Il generatore avverte automaticamente la resistenza del tessuto, regolando di conseguenza la tensione di uscita in modo tale da ridurre il danno termico. La tecnologia Instant Response identifica le caratteristiche di impedenza del tessuto situate

all'interno delle morse dello strumento e distribuisce l'appropriato quantitativo di radiofrequenza necessario per effettuare la sintesi completa e permanente dei vasi. E' dotato di un sistema di sicurezza che interrompe il processo quando la

sintesi è stata ottenuta e avvisa l'operatore con un segnale acustico; a questo punto l'operatore può procedere al taglio₍₃₀₎ (Fig.21).



Figura 21
LigaSure Small Jaw

LigaSure è abbastanza semplice da usare; il chirurgo afferra la porzione di tessuto con lo strumento ed inizia il processo di sintesi premendo il pedale. E' ideale per tutti quegli interventi che richiedono la legatura e divisione di vasi, fasce di tessuto e vasi linfatici. Consente di disseccare in modo smusso, coagulare vasi fino a 7mm di diametro e tagliare in modo efficace, limitando notevolmente l'utilizzo di suture e altri dispositivi alternativi. Grazie alla tecnologia a radiofrequenza, Ligasure permette di lavorare in sicurezza in prossimità di strutture anatomiche delicate, ove la diffusione termica potrebbe danneggiare strutture nervose₍₃₁₎. Lo strumento della serie LigaSure che sembra essere più indicato nella chirurgia del collo è LigaSure "Small Jaw", uno strumento monouso con un angolo di apertura di 15 gradi.

3.4 Effetti sui tessuti biologici

Dal momento che le caratteristiche fisiche alla base del funzionamento dei dispositivi appena descritti sono diverse (corrente elettrica, ultrasuoni, pressione/radiofrequenza), questi non determinano gli stessi effetti sui tessuti biologici₍₃₂₎.

Tra le funzioni che ci offrono una delle più importanti è, senza dubbio, quella di garantire un'emostasi affidabile. Il calore ha una funzione fondamentale nel meccanismo di emostasi; esporre i tessuti ad alte temperature e per lungo tempo può però provocare danni irreversibili portando a carbonizzazione e creazione di aree di necrosi (Tabella n.1).

Tabella 1. Effetti termici sui tessuti

Temperatura (°C)	Modificazioni visibili	Modificazioni biologiche
37-50	Arrossamento	Riduzione dell'attività enzimatica e denaturazione reversibile se i tempi di esposizione sono brevi
50-65	Sbiancamento	Coagulazione
65-90	Sbiancamento	Denaturazione irreversibile delle proteine
90-100	Raggrinzimento	Essiccamento del tessuto
>100	Essiccamento	Esplosione cellulare (punto di ebollizione dell'acqua)
>150	Carbonizzazione	Carbonizzazione
300-400	Annerimento	Generazione dei fumi di carbonizzazione

Il tessuto carbonizzato può creare ,nel post-operatorio, una reazione infiammatoria caratterizzata da dolore, gonfiore e tempi di guarigione aumentati. La necrotizzazione dei tessuti, le escare ed il danno termico laterale associati alle ischemie rallentano la guarigione dei tessuti e causano deiscenza delle ferite. Sul modello animale è stata anche verificata una diminuzione del numero di aderenze⁽³³⁾.

In termini di danno termico laterale è ampiamente riportato in letteratura l'effetto lesivo del bisturi elettrico comparato ad UltraCision e LigaSure⁽³⁴⁾. L'elettrobisturi, soprattutto in modalità monopolare, raggiunge temperature elevate che possono andare da 150°C a 400°C e determinare riscaldamento del tessuto adiacente,

allargandosi e andando in profondità con l'aumento del tempo di esposizione⁽²⁸⁻²⁹⁾. Con l'utilizzo di UltraCision si ottengono temperature sino ad un massimo di 150°C per tempi di esposizione molto lunghi, si ha minor dispersione termica laterale e minor capacità di penetrazione del calore rispetto all'elettrobisturi⁽³⁵⁾. Alcuni studi hanno dimostrato che l'elettrobisturi impiega 1 secondo per raggiungere una distanza laterale a 25 mm di distanza dal punto di applicazione, mentre UltraCision impiega 7 secondi⁽³⁶⁻³⁷⁻³⁸⁾.

Il sistema LigaSure limita il suo effetto al tessuto o al vaso senza carbonizzarlo, con una minima diffusione termica ai tessuti adiacenti; utilizza il collagene e l'elastina presenti nelle pareti dei vasi e li fonde per formare un tessuto identico a quello originale, creando perciò una sintesi permanente. Il meccanismo di sintesi risulta avere la più alta resistenza alla pressione in comparazione all'effetto bipolare e alla coagulazione ad ultrasuoni. La sintesi resiste a pressioni superiori di circa tre volte alla normale pressione sistolica (400mmHg)⁽³⁹⁾. Inoltre, non essendoci corrente elettrica, non c'è rischio di stimolazione nervosa e/o muscolare; di conseguenza può determinare una sindrome dolorosa post-operatoria di minore entità⁽⁴⁰⁾ (Tabella n.2).

Tabella 2. Meccanismo d'azione di diversi dispositivi per emostasi e sintesi tissutale

	Temperature	Danno termico	Dispersione di corrente	di Coagulazione
EB	100°-400°C	Carbonizzazione dei tessuti	Possibile dispersione di corrente (ustioni)	Bruciano le cellule ad alte temperature. Sangue e tessuto sono essiccati e ossidati formando una crosta che copre l'area di emorragia.
UC	50°-100°C	Temperature basse, zona di necrosi ridotta	più di utilizzata corrente elettrica	Compressione del vaso per poter trasmettere la massima energia a tessuto. Il vaso viene sigillato senza rischi di sanguinamenti dalla parte del contatto.

LS	<80°C	Minima	diffusione	Non viene	Sintesi proteica di elastina e
		termica	ai tessuti	utilizzata	collagene della parete del vaso.
		adiacenti		corrente elettrica	

3.5 Aspetti istopatologici del danno termico

Ad oggi le proprietà termiche dei tessuti non sono ancora pienamente conosciute e non abbiamo dati certi sulle alterazioni specifiche nei diversi tessuti istologici. L'impatto delle alterazioni è diverso a seconda dei tessuti interessati poichè le proprietà chimiche e fisiche tissutali influenzano la diffusione del calore; ad esempio il grasso sottocutaneo presenta la minor capacità di condurre calore, mentre il muscolo mostra valori più elevati di conduttività⁽⁴¹⁾. Alcuni studi riportano la capacità del danno termico di diffondere meglio in tessuti non vascolarizzati⁽⁴²⁾.

Un fattore che influisce sull'entità del danno è il volume del tessuto: maggiore è il volume tissutale minore è il danno.

Una delle più probabili spiegazioni di questo fenomeno potrebbe essere che i fluidi presenti sulla superficie degli strati esterni del tessuto evaporano più rapidamente di quelli negli strati più profondi.

Il tempo di utilizzo dello strumento influenza l'entità del danno: un'esposizione più lunga produrrà un danno più ampio e più profondo, al contrario un'esposizione troppo breve risulterà in un'assenza dell'effetto desiderato⁽⁴⁴⁾.

Da un punto di vista istopatologico le caratteristiche morfologiche del danno termico sono sostanzialmente simili, nonostante i diversi tipi di tessuto e il dispositivo utilizzato⁽⁴⁵⁾. Gli effetti del danno si caratterizzano in maniera differente soprattutto in tre tipi di tessuto: fibro-collagene, cellulare (che include tessuto ghiandolare, muscolare e cellulare-lasso) e nervoso. Il danno nel fibro-collagene, da un punto di vista morfologico, è caratterizzato dall'annerimento del margine più vicino alla fonte di calore e da distensione delle fibre collagene; è ben riconoscibile e in netto contrasto con la zona di tessuto sano (Fig.22).

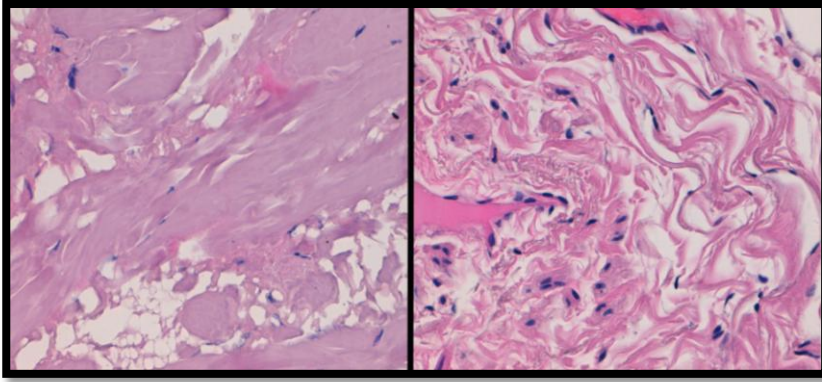


Figura 22
Tessuto fibro-collagene danneggiato e fibro-collagene sano

Il tessuto cellulare presenta invece quattro zone ben distinguibili in base alle alterazioni. La prima zona, prossima alla sorgente termica, si caratterizza per una estesa carbonizzazione che spesso viene persa durante l'inclusione del tessuto. La seconda zona consiste soprattutto di tessuto fuso nel quale sono identificabili poche strutture cellulari (Fig.23). La terza zona presenta delle caratteristiche a metà strada tra il tessuto sano e il tessuto fuso, nel quale si riconoscono grossolanamente le strutture cellulari alterate con aspetto a ciuffetti (Fig.24). La quarta zona è inalterata, con cellule che non mostrano alcun segno di danno termico (Fig.25). Le caratteristiche principali sono esemplificate nelle immagini sottostanti che mostrano delle rappresentazioni schematiche delle zone nel tessuto ghiandolare (Fig.26)⁽³²⁾.

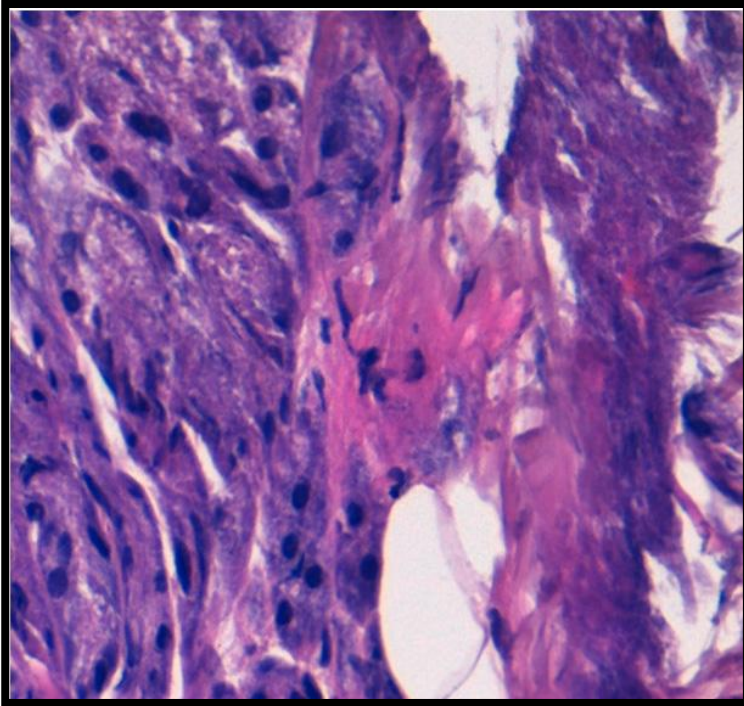


Figura 23
Tessuto fuso: aumentata impregnazione, strutture cellulari poco identificabili

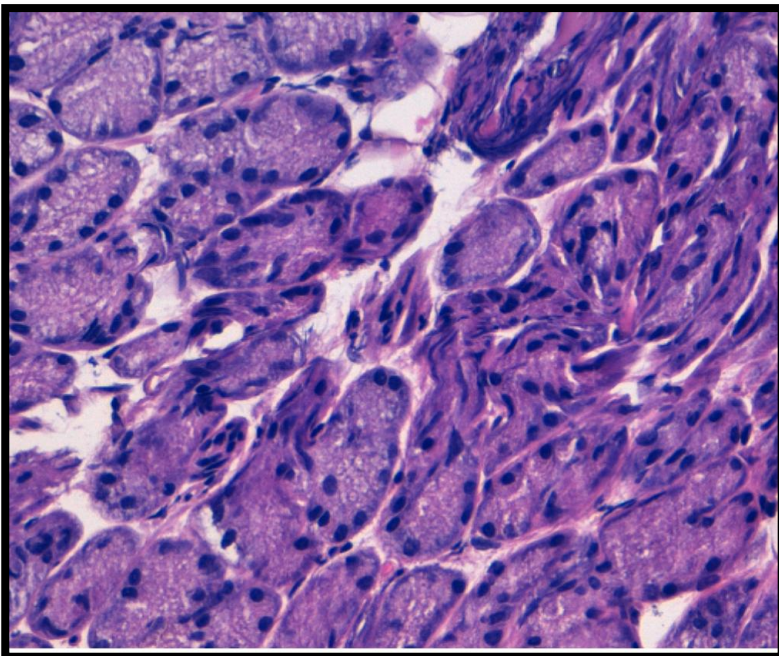


Figura 24
Tessuto alterato: deformazione delle strutture cellulari sia nucleari che citoplasmatiche

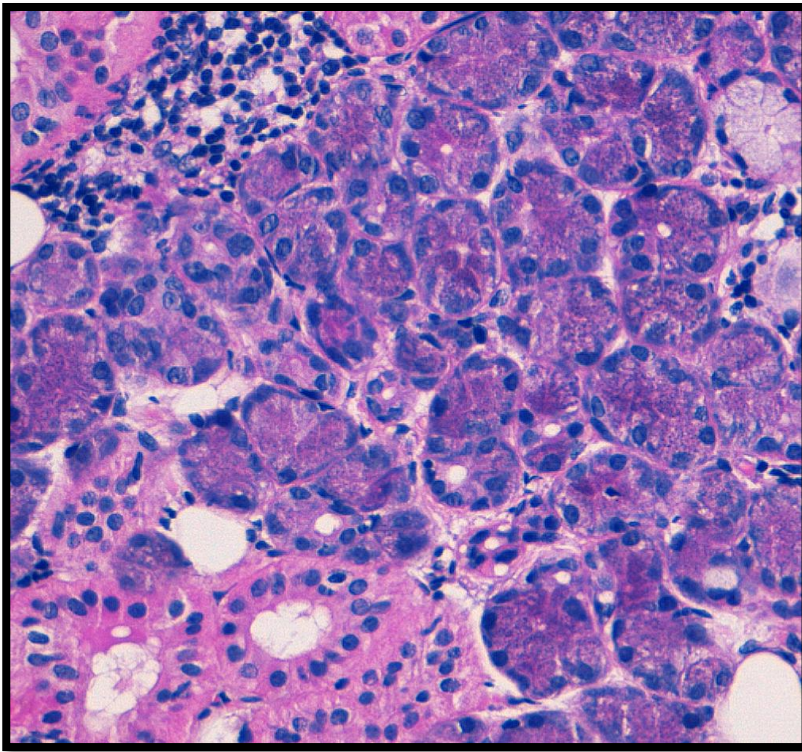


Figura 25
Tessuto sano: nuclei rotondi, strutture nucleari visibili, tipologie cellulari identificabili

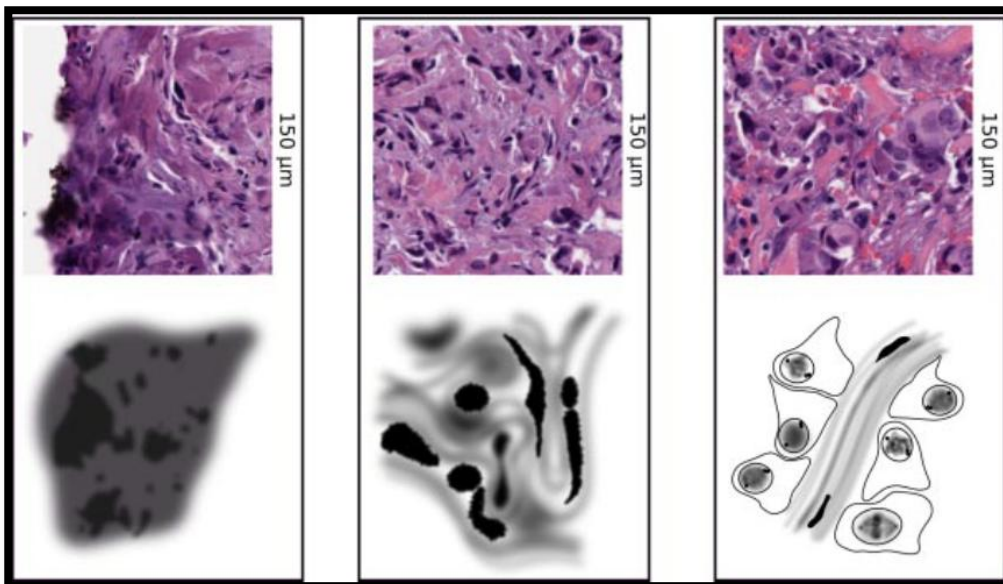


Figura 26
Illustrazione schematica delle caratteristiche dominanti per ogni zona

Nel tessuto nervoso, allo stesso modo, il danno è stato classificato in quattro aree in base alle caratteristiche morfologiche. Allontanandosi dalla sorgente termica troviamo: la prima area, severamente danneggiata, in cui sono presenti fibre coagulate con ispessimento omogeneo del foglietto mielinico ed ipercromia.

La seconda area presenta danno moderato con evidente vacuolizzazione della mielina e rigonfiamento del foglietto che invade lo spazio assonico. La terza area è caratterizzata da danno lieve, mielina con piccoli vacuoli e nessun apparente ispessimento del foglietto mielinico (Fig.27). Nell'area di tessuto sano la mielina è priva di vacuoli e non c'è ispessimento del foglietto mielinico (Fig.28)⁽⁴⁶⁾.

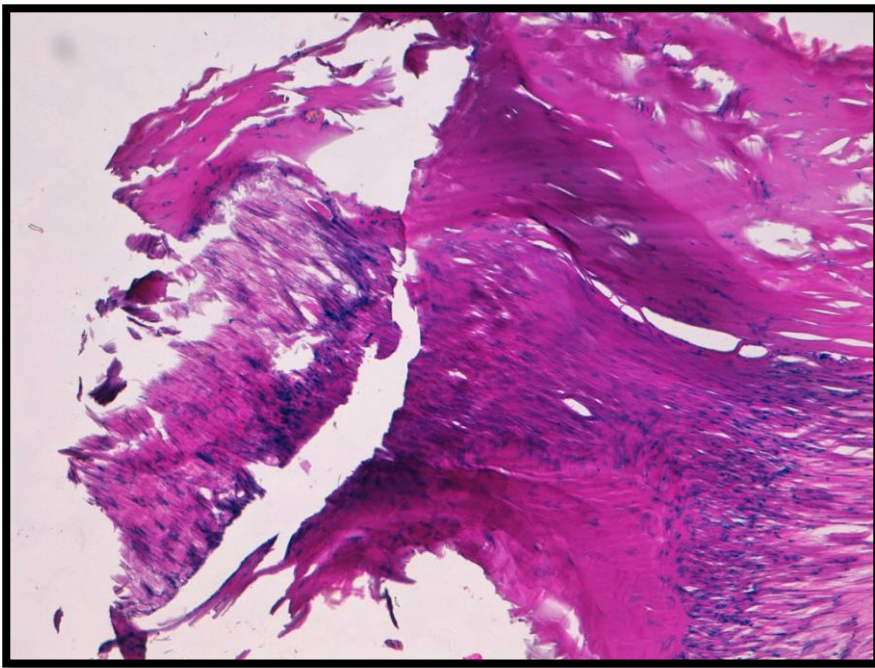


Figura 27
Danno termico nel tessuto nervoso

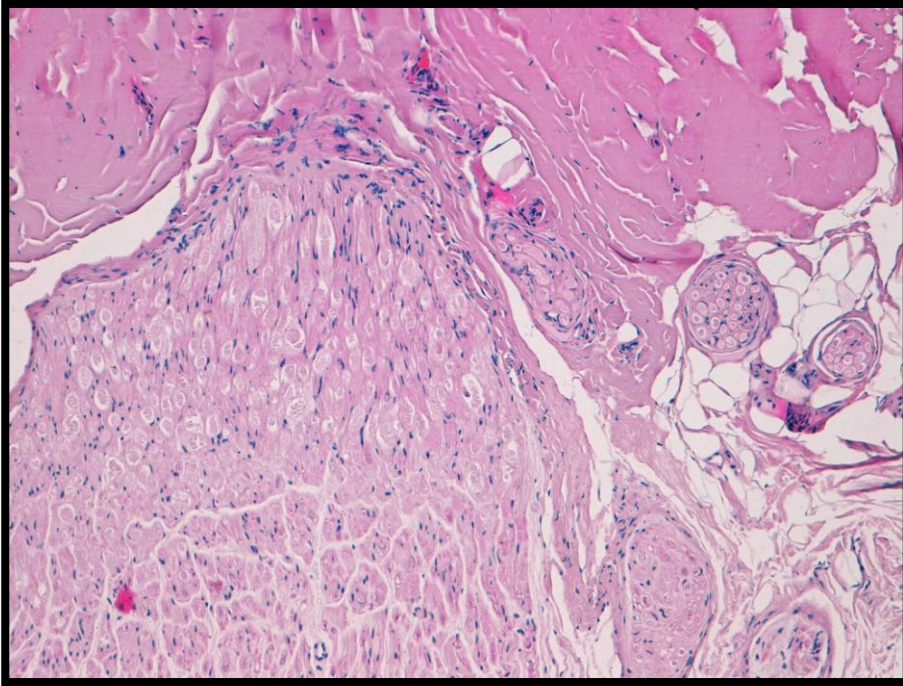


Figura 28
Tessuto nervoso inalterato

Un modello di valutazione alternativo dell'estensione del danno, oltre all'analisi delle alterazioni morfologiche, è quello proposto da Sherwood e Flotte in cui viene utilizzata una colorazione per mettere in evidenza l'enzima lattato deidrogenasi (LDH).

Questo metodo permette di visualizzare gli enzimi ossidativi che correlano con la funzione e l'attività cellulare; più alta risulta l'attività enzimatica, più basso è il danno cellulare e viceversa⁽⁴⁷⁾.

4. Scopo dello studio

La popolazione oggetto dello studio è rappresentata da pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del cavo orale in stadio iniziale sottoposti a resezione transorale e svuotamento monolaterale del collo per metastasi linfonodali laterocervicali (cN+). Lo studio consta di una prima fase sperimentale nella quale abbiamo valutato, mediante analisi quantitativa delle alterazioni istopatologiche, l'effetto termico di strumenti di dissezione ad alto (elettrobisturi) e a basso potere termico (UltraCision e LigaSure), in termini di danno biologico sui tessuti sani che residuano nel letto operatorio.

Tale valutazione è stata effettuata su frammenti di tessuto muscolare, cellulare lasso, vascolare e cutaneo.

Nella seconda fase abbiamo raccolto i dati preliminari relativi alle differenze funzionali registrate con l'utilizzo dei diversi strumenti di dissezione sopracitati, a parità di radicalità oncologica dimostrata.

I pazienti sono stati randomizzati e suddivisi in tre gruppi; per ciascuno è stato utilizzato uno strumento diverso.

Poichè l'intervento comportava legatura e chiusura di vasi, dissezione di strutture nervose e resezione di strutture muscolari e fasce di rivestimento, la valutazione dell'effetto e dell'outcome funzionale è stata effettuata utilizzando come parametri il tempo operatorio, il sanguinamento e le complicanze intraoperatorie, il tempo di rimozione e la quantità di materiale aspirato dai drenaggi, la durata del ricovero, eventuali alterazioni della ferita, i giorni di mantenimento della terapia antalgica e le lesioni a carico delle strutture nervose. In questa fase inoltre è stata effettuata una valutazione dei costi sostenuti mediante l'utilizzo dei diversi dispositivi chirurgici.

5. Materiali e metodi

Lo studio è stato condotto su 41 pazienti sottoposti, a partire da Gennaio 2012, a resezione transorale e svuotamento monolaterale del collo per carcinomi squamocellulari del cavo orale.

Entrambe le fasi dello studio sono state condotte nella Clinica Universitaria di Otorinolaringoiatria in collaborazione con il Dipartimento di Anatomia Patologica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi (AOUC). Tutti gli interventi di svuotamento del collo e prelievo dei campioni tissutali sono stati effettuati dallo stesso operatore (O.G.) mentre la preparazione e l'analisi dei campioni istologici sono state condotte dagli specialisti del Dipartimento di Anatomia Patologica (D.M. e V.M.).

5.1 Parte sperimentale biologica

La parte sperimentale biologica è stata effettuata su cinque pazienti sottoposti a svuotamento monolaterale del collo. Al termine dell'intervento sono stati prelevati dalla breccia chirurgica frammenti di tessuto sano muscolare, vascolare (vaso venoso), cellulare lasso e cutaneo utilizzando un bisturi lama 15 ed una pinza chirurgica. Abbiamo posto i frammenti ottenuti su un campo sterile; ciascuno lo abbiamo marcato e suddiviso in tre porzioni in modo tale da avere zone distinte dove poter effettuare le incisioni (Fig. 29). Allo scopo di generare dei margini artificiali per valutare l'entità del danno biologico indotto dai tre strumenti, abbiamo praticato un' incisione a livello del punto medio delle tre porzioni create.

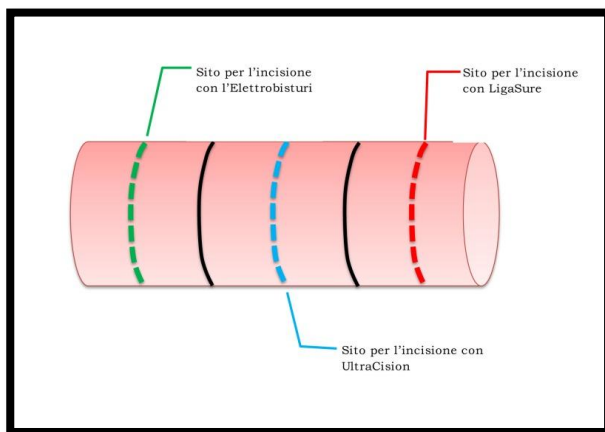
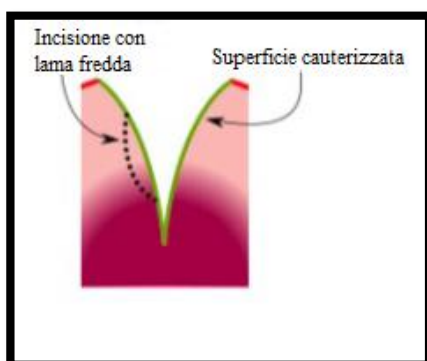


Figura 29

Il frammento di tessuto schematizzato, viene prima marcato con il pennarello e poi inciso

Successivamente l'anatomopatologo ha rimosso con un bisturi lama 10 una piccola striscia di tessuto da ognuna delle tre incisioni effettuate e inchiostro la superficie esposta dal bisturi (Fig. 30). I campioni tissutali sono stati posti in



contenitori di formaldeide e portati in laboratorio per l'allestimento del campione istologico. Tutti i passaggi descritti sono stati ripetuti sui frammenti di tessuto muscolare, cutaneo, vascolare e cellulare lasso.

Figura 30 Il frammento di tessuto schematizzato, viene prima marcato con il pennarello e poi inciso

5.1.2 Preparazione dei frammenti istologici

I frammenti tissutali ottenuti sono stati fissati in formalina neutra tamponata al 10% per almeno 24 ore e poi inclusi in paraffina. Durante il processo di inclusione, i frammenti sono stati orientati in maniera tale che la superficie inchiostrata si trovasse da un lato e quella incisa dal lato opposto così da permettere la visualizzazione della transizione da tessuto sano a tessuto con danno da diffusione termica. Da ogni blocco di paraffina sono state ottenute 10 sezioni, 5 per ogni estremità dei frammenti (spessi 5 micron). I livelli sezionati sono stati impregnati con ematossilina-eosina, coperti da un vetrino copri-oggetti e sottoposti a scansione digitale ad un ingrandimento di 20x. Pertanto è stata effettuata l'analisi istopatologica del danno termico e la misurazione dell'estensione delle aree danneggiate.

5.1.3 Modello di analisi del danno termico

Attualmente non esiste nessuna tecnica standardizzata per la valutazione del danno termico su sezioni istologiche di tessuti del distretto testa-collo. Per il nostro studio abbiamo quindi adottato il modello quantitativo di danno termico sviluppato per la chirurgia della mammella⁽²⁸⁾. In base al suddetto modello, abbiamo identificato due zone per il danno termico del tessuto fibro-collagene e quattro zone per il danno termico cellulare. Sulla base delle caratteristiche visive abbiamo quantificato in millimicron l'estensione del danno.

Nel tessuto fibro-collagene (Fig.31) si distinguono:

- (A) Una zona di denaturazione del collagene, che differisce dalla prima per la presenza di fibre appianate e più scure,
- (B) Una zona di tessuto sano inalterato.

Considerando il danno cellulare (Fig.32) si identificano quattro aree:

- (I) Nessuna struttura cellulare identificabile e aree di carbonizzazione;
- (II) Tessuto fuso con importante denaturazione tissutale, poche strutture cellulari identificabili e nuclei indistinguibili;
- (III) Architettura cellulare alterata con nuclei allungati e irregolari, cromatina a chiazze, nuclei fibroblastici visibilmente distorti, contorni cellulari non chiari, impossibilità nel distinguere gli elementi epiteliali da quelli stromali;
- (IV) Tessuto sano inalterato, fibroblasti ben identificabili, chiara distinzione tra elementi epiteliali e stromali, strutture nucleari e cromatina identificabile.

Dopo aver ottenuto le sezioni ingrandite al microscopio abbiamo individuato le aree di danno e quelle inalterate per ogni tessuto istologico inciso con i diversi strumenti. Le aree di tessuto sano si estendono dal margine ottenuto con la lama fredda alla cellula con elementi cito-architetturali ben distinguibili che si trova più prossima al margine creato con gli strumenti. Le misurazioni sono state effettuate dal margine prodotto artificialmente fino alla fine della zona III.



Figura 31
Modello di analisi del danno termico nel tessuto fibro-collagene

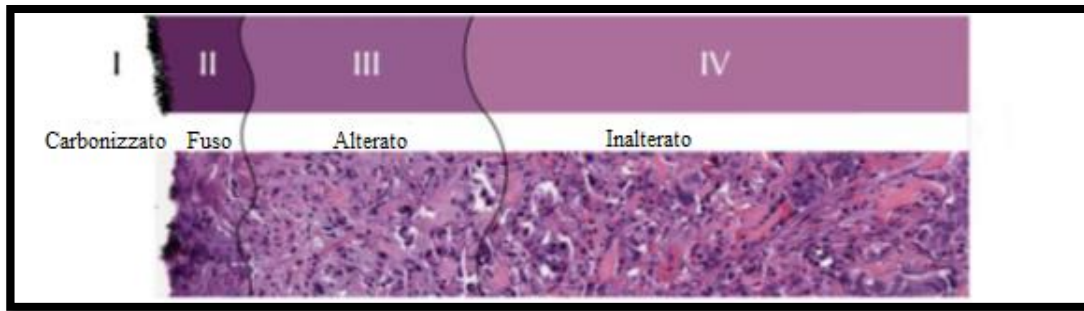


Figura 32
Modello di analisi del danno termico nel tessuto cellulare

5.2 Parte sperimentale funzionale. Dati preliminari.

5.2.1. Popolazione di pazienti in studio

La popolazione in studio è composta da 41 pazienti affetti da carcinoma squamocellulare del cavo orale e metastasi laterocervicali monolaterali sottoposti a resezione transorale del tumore primitivo e svuotamento del collo presso la Clinica Universitaria ORL nel periodo dal Gennaio 2012 a Gennaio 2014.

I criteri di inclusione comprendono l'età superiore ai 18 anni, la diagnosi di carcinoma squamocellulare del cavo orale in stadio T1, T2 e T3 di piccole dimensioni con metastasi laterocervicali monolaterali. Come criteri di esclusione abbiamo considerato la pregressa radio- e/o chemioterapia, patologie concomitanti che possono favorire il sanguinamento o la comparsa di complicanze infettive (quali diabete mellito, turbe vascolari, etc.), tumori primitivi in stadio superiore a T3.

In tutti i pazienti il programma chirurgico prevedeva che il tempo di svuotamento del collo precedesse la resezione del tumore primitivo e che quest'ultima fosse effettuata per via trans-orale in modo tale da non contaminare il comparto cervicale.

I pazienti sono stati inseriti in maniera randomizzata in tre gruppi di studio distinti in base allo strumento utilizzato per effettuare lo svuotamento del collo : 16 pazienti nel gruppo EB (elettrobisturi); 12 pazienti nel gruppo UC (UltraCision); 13 pazienti nel gruppo LS (LigaSure).

In 1 paziente è stato eseguito uno svuotamento radicale classico, in 2 uno svuotamento radicale modificato di tipo I, in 2 uno svuotamento radicale modificato di tipo II e nei restanti 36 uno svuotamento radicale modificato di tipo III (Tabella n.3).

Tabella 3. Caratteristiche dei pazienti

	Gruppo EB	Gruppo UC	Gruppo LS	p-value
	(n=16)	(n=12)	(n=13)	
Età (anni)	68.33±9.6	65.6±8.4	66.6±10.4	0.8
Sesso				
M	8 (50%)	11 (92%)	6 (46%)	
F	8 (50%)	1 (8%)	7 (54%)	0.1
BMI	24.45±2.67	25.19±3.83	25.61±4.51	0.6
Pazienti con comorbidità	7 (44%)	5 (42%)	4 (31%)	0.6
Fumatori	12 (75%)	7 (58%)	7 (54%)	0.8
T stage				
T1	11(69%)	4 (33%)	4 (31%)	
T2	3 (19%)	6 (50%)	8 (61%)	
T3	2 (12%)	2 (17%)	1 (8%)	0.12
N stage				
N1	9 (56%)	4 (33%)	6 (46%)	
N2a	1 (6%)	1 (8%)	3 (23%)	
N2b	6 (38%)	6 (50%)	4 (31%)	
N3	0	1 (8%)	0	0.3

Svuotamento del collo				
RND	0	1 (8%)	0	
mRDN I	0	0	2 (15%)	
mRND II	1 (6%)	1 (8%)	0	
mRND III	15 (94%)	10 (83%)	11 (85%)	0.2

5.2.2 Modalità di impiego degli strumenti negli svuotamenti del collo

Tutti gli interventi sono stati eseguiti dal medesimo operatore (O.G.). In anestesia generale, previa intubazione endotracheale, i pazienti sono stati collocati sul tavolo operatorio in posizione supina con il collo esteso. Dopo sterilizzazione del letto operatorio è stata eseguita un'incisione cutanea con una lama 15, dopodiché è stato sollevato il lembo subplatismale. La perdita di sangue è stata misurata a partire dal momento in cui è stato sollevato il lembo fino a quello in cui il pezzo operatorio veniva rimosso completamente. Non è stato considerato il sanguinamento avvenuto in corso di intervento di resezione del tumore primitivo. Da questo tempo chirurgico in poi sono stati utilizzati i tre diversi strumenti.

In 16 svuotamenti è stato utilizzato l'elettrobisturi come mezzo primario di dissezione e coagulazione dei piccoli vasi; per l'emostasi di vasi arteriosi, venosi e linfatici più grandi sono state effettuate delle legature chirurgiche. In 12 interventi è stato usato UltraCision : con Harmonic Synergy curved blade è stato effettuato l'ampliamento del piano subplatismale e la dissezione del tessuto cellulare lasso fino ai margini dello svuotamento; con Harmonic Focus è stata eseguita la dissezione delle fasce, del muscolo sternocleidomastoideo, la resezione della vena giugulare interna, del nervo accessorio spinale e del muscolo sternocleidomastoideo quando necessario.

In 13 interventi è stato utilizzato LigaSure Vessel Sealing System come mezzo primario per la legatura dei vasi e dissezione in tutti i tempi chirurgici: legatura della vena giugulare interna, incisione delle due estremità del muscolo SCM

quando necessario e del muscolo omoioideo, dissezione lungo il margine anteriore del muscolo trapezio ed infine anteriorizzazione dello svuotamento.

Gli altri tempi chirurgici sono stati identici in tutti e tre i gruppi.

Sono stati posizionati drenaggi in aspirazione nei siti chirurgici e sono state effettuate medicazioni compressive alla fine degli interventi. La perdita di sangue è stata misurata come il volume complessivo nel contenitore di aspirazione dal momento dell'elevazione del lembo subplatismale fino al momento della rimozione dello svuotamento in blocco.

5.2.3 Valutazione del risultato chirurgico

Il confronto è stato eseguito valutando il tempo operatorio, la perdita di sangue intraoperatoria, la produzione e il tempo di rimozione dei drenaggi, la durata del dolore post-operatorio, le complicanze infettive e le alterazioni della ferita, il numero di giorni di degenza, le complicanze correlate all'intervento (lesioni di strutture nervose e di strutture vitali adiacenti) e le complicanze post-operatorie quali eventi emorragici, formazione di sieromi, infezioni della ferita e deficit funzionali per lesioni a carico delle strutture nervose.

Nei tre gruppi, il tempo operatorio è stato registrato come il tempo trascorso dall'incisione della cute alla rimozione dello svuotamento senza contare il tempo utilizzato per posizionare i drenaggi, suturare ed effettuare la resezione del tumore primitivo.

Le complicanze intra- e post-operatorie sono state annotate nel sistema informatico di registrazione dell'intervento chirurgico e nella cartella clinica cartacea.

L'entità della perdita di sangue intraoperatoria è stata calcolata in base alla quantità di sangue raccolta nel contenitore di aspirazione.

Il dolore post-operatorio è stato valutato in base ai giorni intercorsi dalla data dell'intervento al giorno di rimozione della terapia antalgica e le alterazioni della ferita sono state annotate in caso di formazione di edema o ematoma, infiammazione dei margini della ferita stessa, suppurazione, ritardi nella cicatrizzazione.

Il numero dei giorni di degenza è stato riportato al momento della dimissione.

Nelle visite di follow up ambulatoriale è stata indagata la presenza di complicanze post-operatorie: abbiamo analizzato la sensibilità e motilità della lingua nell'intento di valutare la funzionalità dei nervi linguale ed ipoglosso; è stata indagata la funzione del nervo accessorio spinale e la presenza di shoulder syndrome valutando la gravità del dolore alla spalla, la sua motilità e deformità.

5.2.4 Analisi statistica

Tutti i dati sono stati analizzati usando Stata/SE 9.1 (Stata Corp, College Station, TX).

Le differenze tra i tre gruppi sono state valutate mediante il test esatto di Fisher.

Il p-value è stato considerato significativo per valori inferiori a 0.05.

5.2.5. Analisi dei costi

Abbiamo raccolto i dati preliminari relativi agli strumenti a basso potere termico al fine di analizzare l'impatto economico sulle risorse sanitarie.

In economia sanitaria si parla di costi totali che comprendono i costi diretti (per i quali vengono effettuati pagamenti), i costi indiretti (attraverso i quali si perdono risorse) e i costi intangibili.

I costi diretti sono associati a pronto soccorso e servizi ospedalieri, servizi medici, farmaci e terapie, procedure diagnostiche, test di laboratorio, terapie complementari.

I costi indiretti risultano dalla perdita di produttività, invalidità e morti premature a causa di malattie. I costi intangibili sono principalmente di natura psicosociale, attinenti le conseguenze psicologiche causate dalla malattia.

L'analisi ha preso in considerazione i capitoli di spesa relativi agli interventi in cui sono stati utilizzati l'elettrobisturi e gli strumenti a basso potere termico.

Per la tecnica convenzionale i costi si basavano sull'uso di una lama per l'elettrobisturi monopolare e di una pinza bipolare (entrambi autoclavabili) e di fili chirurgici VICRYL (Ethicon J104T, Ethicon Inc., Somerville, NJ, USA). Per gli

strumenti a basso potere termico sono stati utilizzati Ultracision Synergy Curved Blade e Harmonic Focus (Johnson&Johnson), e LigaSure Small Jaw (Covidien), tutti e tre monouso. I generatori di LigaSure e Ultracision sono in prestito gratuito dalle rispettive società come parte di un accordo contrattuale per l'acquisto dei manipoli monouso. Pertanto il costo dei generatori non è stato incluso nei nostri calcoli. Sono state conteggiate il numero delle garze, il numero degli aghi e i manipoli (UC e LS) utilizzati nel corso di ogni intervento.

6. Risultati

6.1. Parte sperimentale biologica

Le misure ottenute dai frammenti istologici sono state riportate in tabella n.4. Queste rappresentano l'estensione del danno termico dal margine prodotto rispettivamente con EB, UC e LS alla fine della zona III, ovvero quella contenente tessuto alterato.

Tabella 4. Confronto del danno termico in tessuti prelevati dopo uno svuotamento laterocervicale

Gruppo	Cute \pm DS (μm)	Muscolo \pm DS (μm)	Vena \pm DS (μm)	Cellulare-lasso \pm DS (μm)
EB	648.3 \pm 129	896.6 \pm 100	1295 \pm 109	954 \pm 111
UC	437.9 \pm 115	674.2 \pm 96	936 \pm 77	822.6 \pm 98
LS	258.4 \pm 105	505.9 \pm 102	835.9 \pm 85	477 \pm 97

In tutti i frammenti, il danno causato dall'elettrobisturi era quello con maggior estensione, seguito rispettivamente da UltraCision e LigaSure.

Nel tessuto cutaneo l'estensione del danno indotto da UltraCision era ridotta del 32.5% rispetto all'elettrobisturi, mentre quella del danno con LigaSure era ridotta del 61%.

Nel tessuto muscolare l'estensione era inferiore del 25% utilizzando UltraCision e del 44% utilizzando LigaSure rispetto all'elettrobisturi.

Nel tessuto vascolare l'estensione del danno era ridotta del 28% con UltraCision e del 36% con LigaSure rispetto all'elettrobisturi.

Nel cellulare lasso l'estensione del danno è risultata inferiore del 14% con UltraCision e del 50% con LigaSure rispetto all'elettrobisturi.

Le immagini sottostanti, realizzate al microscopio ottico, sono state usate per quantificare manualmente l'estensione del danno termico nel tessuto cutaneo, muscolare, vascolare e cellulare lasso. Al di sotto di ogni immagine abbiamo schematicamente riportato l'area alterata come un rettangolo grigio e quella sana come un rettangolo rosa (Fig.33-34-35-36).

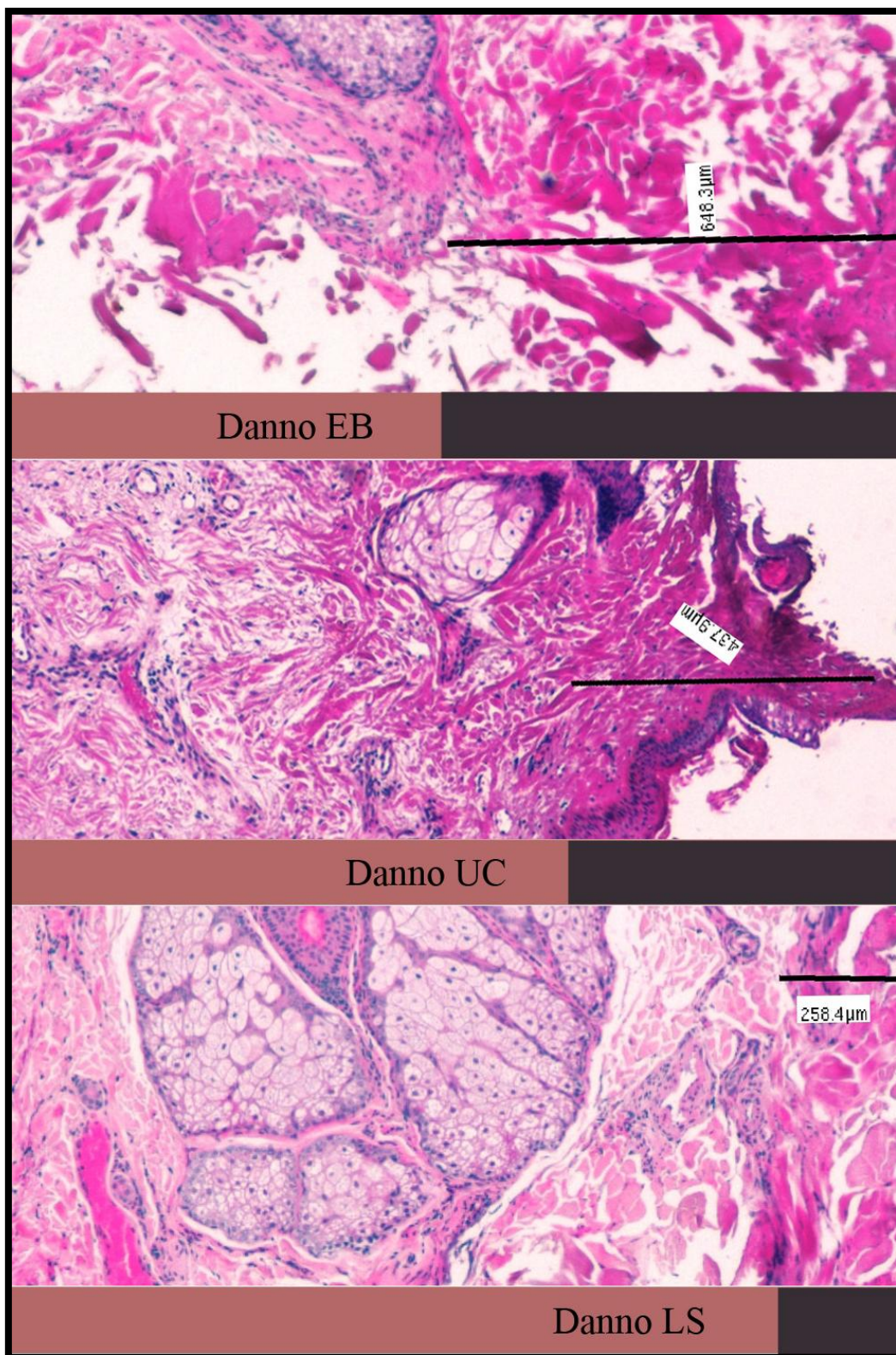


Figura 33
Estensione del danno nel tessuto cutaneo

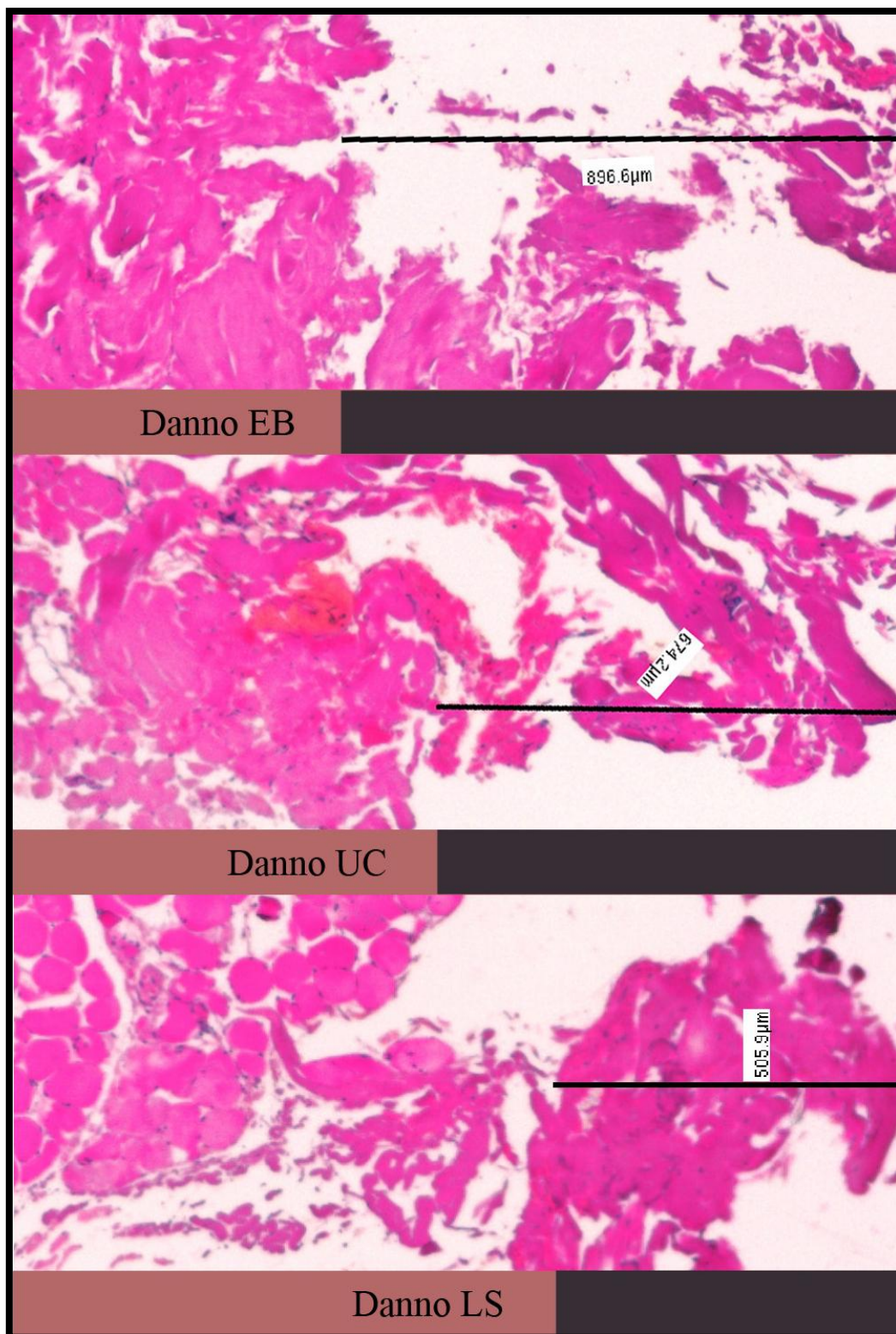


Figura 34
Estensione del danno nel tessuto muscolare

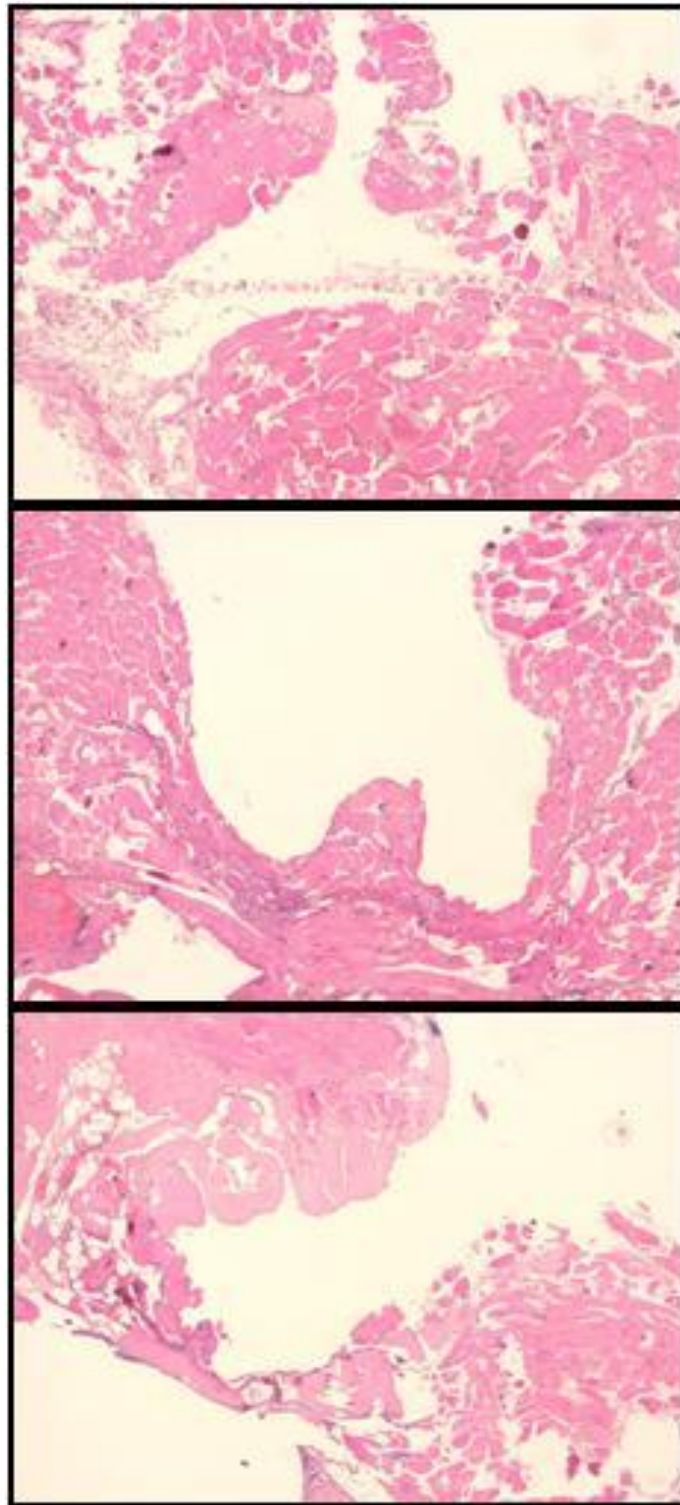


Fig. 35
Danno termico da elettrobisturi, Ultracision e Ligasure

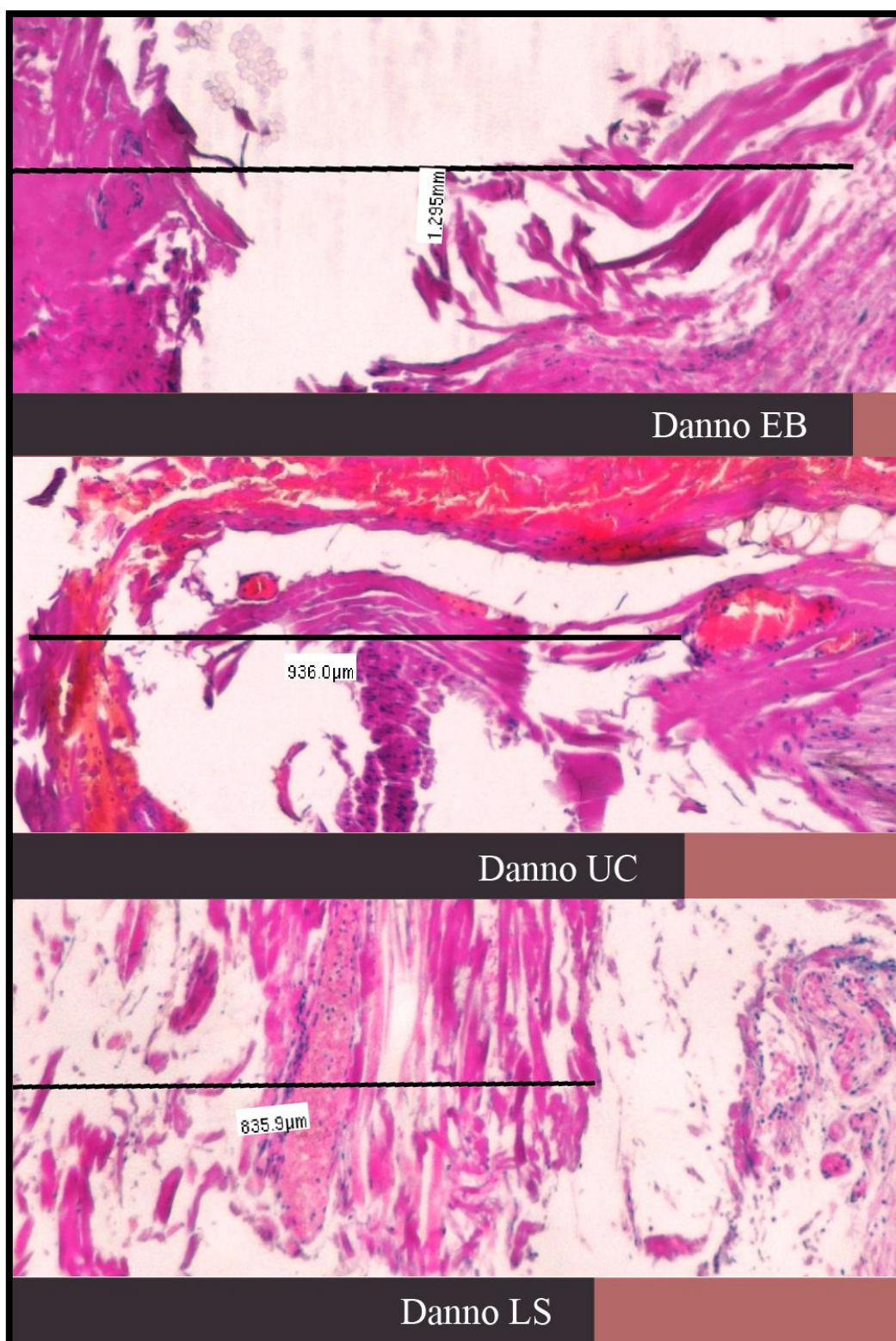


Figura 36
Estensione del danno nel tessuto vascolare

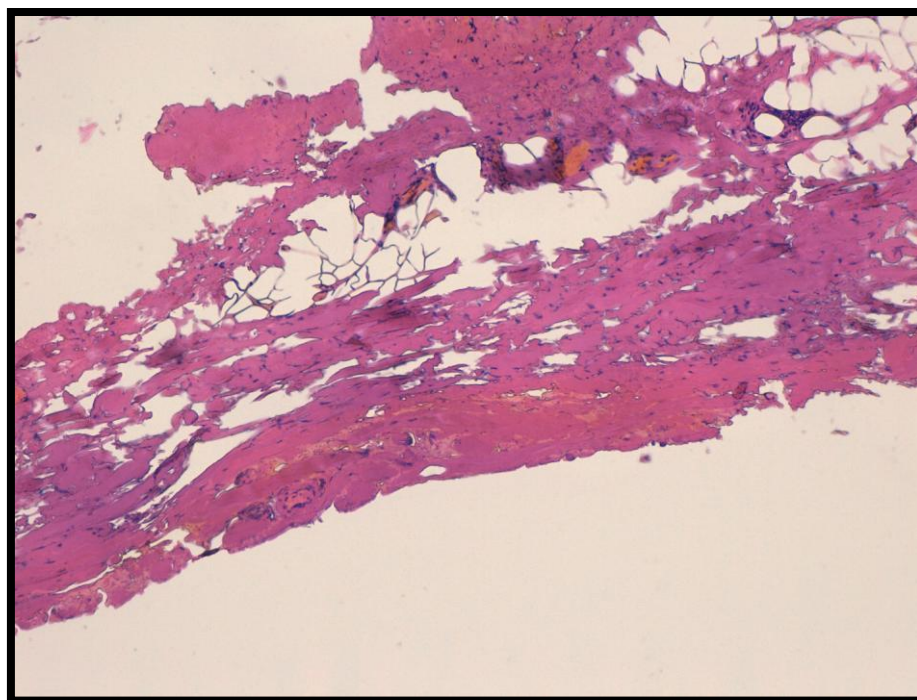


Figura 37
Danno termico in un vaso venoso

6.2. Parte sperimentale funzionale

In termini di efficacia, l'utilizzo di UltraCision e LigaSure ha permesso una rapida e semplice gestione intraoperatoria, un taglio preciso e sicuro, soprattutto in sedi anatomiche di difficile accesso. Il campo operatorio è risultato esangue e non ci sono stati danni alle strutture nervose e vascolari, tranne, ovviamente, nel caso degli svuotamenti radicali classici o modificati che comportavano il sacrificio del nervo accessorio spinale e della vena giugulare interna.

In tabella n.5 abbiamo riportato l'analisi statistica univariata dei dati:

Tabella 5. Confronto statistico dei risultati

Gruppo		EB (n=16)	UC (n=12)	LS (n=13)	Univariata value	p-
Tempo operatorio medio \pm DS (min)		285.4 \pm 30.5	205 \pm 30.4	152.5 \pm 56.8	0.8	
Sanguinamento	intraoperatorio	93.3 \pm 1.3	50.8 \pm 4.7	47.4 \pm 2.8	<0.0001	
medio \pm DS (ml)						

Tempo di rimozione drenaggio ± DS (giorni)	7.7 ± 3.3	5.1 ± 1.4	5 ± 1	<0.01
Produzione drenaggio ± DS (ml)	285.4±210	351.2±190	356.3±150	0.2
Durata media del ricovero ± DS (giorni)	12.3 ± 6.5	9.7 ± 2.9	13.1 ± 4.4	0.8
Complicanze intraoperatorie (%)	4	0	0	0.09
Tempo rimozione antinfiammatori (giorni)	1.58	1.1	1	0.1
Alterazioni della ferita (n° pazienti)	8	2	1	0.2

Il tempo operatorio medio non era significativamente ridotto ($p=0.8$) nei tre gruppi, EB (285.4 ± 30.5 min, UC (205 ± 30.4 min) e LS (152.5 ± 56.8 min), vedi Tabella 5.

Nel gruppo LS il sanguinamento intraoperatorio (47.4 ± 2.8 ml) è risultato essere significativamente ($p<0.0001$) ridotto, in confronto ai gruppi EB (93.3 ± 1.3 ml) e UC (50.8 ± 4.7 ml); allo stesso modo il tempo di rimozione dei drenaggi è risultato significativamente inferiore ($p<0.01$) nel gruppo LS (5 ± 1 giorni) rispetto ai gruppi EB (7.7 ± 3.3 giorni) e UC (5.1 ± 1.4 giorni). La produzione dei drenaggi non era significativamente ($p=0.2$) aumentata in nessuno dei tre gruppi: EB (285.4 ± 210 ml), UC (351.2 ± 190 ml) e LS (356.3 ± 150 ml). La durata della degenza non era influenzata in maniera statisticamente significativa ($p=0.8$) dall'utilizzo degli strumenti in quanto nel gruppo EB è risultata essere 12.3 ± 6.5 giorni, nel gruppo UC 9.7 ± 2.9 giorni e nel gruppo LS 13.1 ± 4.4 giorni. Rispetto alla comparsa di alterazioni della ferita e alla durata della terapia antinfiammatoria non ci sono significative differenze tra i tre gruppi in esame. Per quanto riguarda l'incidenza delle complicanze intraoperatorie si osserva un trend ($p=0.09$) a svantaggio del gruppo EB (30%); su 16 pazienti operati con l'elettrobisturi in 1 è stata effettuata una tracheotomia per dispnea e in 2 è stato necessario legare la giugulare interna per rottura della stessa.

L'incidenza di shoulder syndrome è stata valutata in quei pazienti sottoposti a svuotamenti radicali modificati con preservazione del nervo accessorio spinale. Nei gruppi LS e UC nessun paziente, durante il follow up, ha manifestato deficit motorio della spalla.

Nel gruppo EB un paziente ha sviluppato shoulder syndrome.

In tabella n.6 sono riportate le spese sostenute per effettuare gli interventi con i diversi strumenti chirurgici.

Tabella 6. Spesa degli interventi

Dispositivo principale impiegato	Materiale	Spesa totale (€)
EB	-garze -aghi	73
UC	-lama UC -pinza UC -garze -aghi	803
LS	-pinza LS -garze -aghi	558

7. Discussione

L'obiettivo primario degli svuotamenti del collo è quello di ottenere una resezione "en bloc" del cellulare lasso cervicale con i linfonodi di pertinenza e, laddove possibile, rispettare le strutture nervose, vascolari e muscolari.

Per raggiungere tale obiettivo è necessario che nel corso degli svuotamenti sia garantita una dissezione dei tessuti in sicurezza, un'adeguata esposizione delle strutture e un'emostasi efficace.

Per tutti questi passaggi vengono utilizzati indifferentemente vari tipi di strumenti, per il taglio e il controllo del sanguinamento, alcuni ad alto potere termico, come l'elettrobisturi, ed altri a basso potere termico, tra cui UltraCision e LigaSure.

Dal momento che i tempi chirurgici sono gli stessi indipendentemente dal tipo di dispositivo che si sceglie di utilizzare, il risultato oncologico non viene alterato (37-38).

Posto che quest'ultimo non viene condizionato dalla scelta di uno strumento rispetto ad un altro, abbiamo ipotizzato che possono invece essere influenzati parametri come il tempo operatorio e il tempo di ricovero, le complicanze intra e post-operatorie e il tempo di guarigione. L'elettrobisturi tradizionale è uno tra gli strumenti più utilizzati in chirurgia generale e nella chirurgia del testa-collo per l'efficace capacità di dissezione e di controllo del sanguinamento; tuttavia, questa efficacia chirurgica è gravata dal danno termico di una zona tissutale profonda che si associa a ritardata guarigione, a reazione infiammatoria e a lesione delle strutture adiacenti non interessate dalla malattia.

In questo studio sono stati confrontati tre diversi strumenti chirurgici relativamente al danno termico laterale che producono e alle differenze di outcome funzionale che determinano.

Nella fase dello studio sul danno termico abbiamo riscontrato, confrontando le tre metodiche su vari tipi di tessuti, che LigaSure è quella che causa la minor estensione del danno nei tessuti circostanti, seguita da UltraCision ed elettrobisturi; tale dato è già documentato in letteratura.

UltraCision controlla il sanguinamento grazie alla creazione di coaguli proteici ad una temperatura compresa tra 50 e 100 °C, quindi a temperature inferiori a quelle a cui lavora l'elettrobisturi; denatura le proteine rompendo meccanicamente i legami idrogeno quando la lama vibra ad una frequenza pari a 55,5 kHz, generando una ridotta quantità di calore.

Il sistema LigaSure è una pinza che combina pressione e radiofrequenza ed è in grado di sigillare vasi con diametro massimo fino a 7 mm. Applica una quantità precisa di pressione ed energia a radiofrequenza sul tessuto causando la fusione degli strati all'interno della morsa e creando un sigillo di collagene denaturato.

Per quanto riguarda il confronto tra UltraCision e LigaSure, P.A. Sutton et al.⁽⁴⁴⁾ e Diamantis et al.⁽²⁷⁾ confermano una riduzione del danno indotto da LigaSure rispetto a UltraCision.

Contrariamente, G.R. Lamberton e colleghi⁽³⁴⁾ hanno trovato che l'estensione del danno è minore con UltraCision, anche se la differenza non era significativa da un punto di vista statistico.

Una diffusione termica minore permette di lavorare in prossimità di strutture delicate senza il rischio di danneggiarle.

Il danno contenuto, inoltre, riduce lo sviluppo di flogosi a livello dei margini e crea delle condizioni migliori per la guarigione delle ferite. Inoltre, Ruidiaz M.E. et al.⁽³²⁾, in uno studio sul tumore della mammella, hanno provato che riguardo ai margini di resezione l'eccessiva estensione del danno termico potrebbe confondere la classificazione dei margini creando dei falsi positivi (scambiando un margine prossimo alla neoplasia per un margine positivo) o falsi negativi (la lesione termica potrebbe nascondere il cancro vicino al margine)⁽⁴⁸⁾. Una riduzione del danno termico, quindi, ci permetterebbe una valutazione più affidabile anche da questo punto di vista.

Questo è particolarmente vero laddove gli strumenti a basso potere termico vengano utilizzati per interventi di resezione di lesioni primitive.

Nella seconda fase dello studio abbiamo confrontato l'impatto funzionale dei tre strumenti negli svuotamenti del collo.

Uno svuotamento del collo eseguito con tecnica tradizionale prevede l'utilizzo di legature chirurgiche e dell'elettrobisturi per controllare il sanguinamento.

Nel distretto testa-collo, l'impiego di UltraCision e LigaSure ha inizialmente riguardato la chirurgia della tiroide e delle parotidi. Sartori P.V. et al.⁽⁴⁹⁾ hanno proposto uno studio che mette a confronto UltraCision e LigaSure con le tecniche tradizionali in interventi di tiroidectomia riportando un vantaggio significativo in termini di diminuzione del tempo operatorio; analogamente Colella et al.⁽⁵⁰⁾ e Salami et. al.⁽³⁸⁾ hanno riportato lo stesso dato per quanto riguarda il confronto tra UltraCision e LigaSure negli interventi di parotidectomia. Negli ultimi 10 anni sono stati pubblicati anche studi sull'impiego di UltraCision e LigaSure nelle dissezioni del collo. Prokopakis E.P. et al.⁽²⁰⁾ hanno dimostrato la possibilità di utilizzare LigaSure nelle dissezioni del collo impiegandolo in otto casi clinici e descrivendo come vantaggio principale quello di ridurre i tempi operatori. Salami A. et al.⁽³⁸⁾, utilizzando UltraCision in quaranta interventi di svuotamento del collo, hanno descritto, non solo una diminuzione del tempo operatorio ma anche del sanguinamento intraoperatorio, della quantità di secrezioni raccolte dai drenaggi e dei giorni di ospedalizzazione.

Sulla base delle nostre conoscenze, tuttavia, non esistono ancora studi che mettano contemporaneamente a confronto i risultati funzionali dei tre strumenti. Nella nostra esperienza abbiamo riscontrato che l'uso di LigaSure e UltraCision riduce la necessità di legature rispetto all'elettrobisturi tradizionale, grazie alla contemporanea capacità di coagulare e tagliare. Abbiamo dimostrato come esistano dei vantaggi nell'uso di LigaSure sia rispetto all'elettrobisturi che a UltraCision; dai risultati preliminari appaiono significativamente diminuite la perdita di sangue durante la dissezione ($p<0.0001$) e il tempo di rimozione dei drenaggi ($p<0.01$).

Il ridotto sanguinamento, oltre a costituire un vantaggio in termini di rischio per il paziente, consente una visione ottimale del campo operatorio, che risulta esangue e offre al chirurgo delle condizioni migliori in cui operare. Queste caratteristiche incoraggiano l'uso di LigaSure in spazi ridotti e in vicinanza di strutture vitali, dove la precisione è essenziale. Inoltre, l'emostasi completa durante l'intervento previene la formazione del sieroma post-operatorio; questo protegge la ferita dalla contaminazione batterica e fornisce condizioni migliori per la guarigione. Al contrario, la durata dell'intervento ed il tempo di ospedalizzazione non sono risultati significativamente diminuiti se confrontati con

le tecniche tradizionali. Probabilmente un gruppo di studio più ampio potrebbe essere necessario per valutare ulteriormente questi parametri.

Nel corso di uno svuotamento radicale modificato il chirurgo deve individuare ed esporre diverse strutture nervose col rischio di poterle ledere. Dai nostri dati emerge che in un solo caso (paziente operato con elettrobisturi) sia comparso, sin dai primi controlli di follow-up, un deficit funzionale del n.c. XI che si è concretizzato nella shoulder syndrome. Considerando i dati ottenuti dalla fase sperimentale biologica dello studio, possiamo ipotizzare che questo verosimilmente dipenda dall'impatto del danno termico prodotto dall'elettrobisturi in vicinanza dei nervi vitali, oltre che da un danno metabolico da privazione dei *vasa nervorum*, comune a tutte le tecniche.

In termini di costi vivi, un intervento eseguito con LigaSure, ma soprattutto con UltraCision, ha un costo maggiore relativamente alla spesa sostenuta per lo strumento chirurgico. Tuttavia, se, come riportato in diversi studi, LigaSure permette di ridurre i tempi operatori e la degenza ospedaliera, il costo maggiore dello strumento potrebbe essere ampiamente compensato dalla diminuzione delle spese assistenziali. Se poi, verrà confermato che negli svuotamenti radicali modificati con preservazione del nervo accessorio spinale, l'uso di LigaSure e UltraCision riduce l'incidenza di lesioni a carico del nervo XI, con conseguente riduzione dell'incidenza di shoulder syndrome, questo in termini di economia sanitaria, e in particolare di risorse sociali, si traduce in una diminuzione delle invalidità civili causate da questa frequente complicanza e quindi di un risparmio in termini di costi indiretti.

8. Conclusioni

In conclusione, i nostri risultati suggeriscono che l'impiego dell'elettrobisturi nelle dissezioni del collo determina un diverso impatto, sia da un punto di vista biologico che funzionale, rispetto a strumenti a basso potere termico, a parità di radicalità oncologica. Dal punto di vista istologico il danno termico causato da Ligasure è in media inferiore del 50% rispetto a quello causato dall'elettrobisturi; il danno causato da UltraCision è inferiore in media del 25% in tutti i tessuti campionati. Ciò determina migliori condizioni per la guarigione delle ferite e riduce il rischio di danneggiare strutture nobili adiacenti alla zona sottoposta a chirurgia. Da un punto di vista funzionale l'utilizzo di LigaSure e UltraCision se paragonato all'elettrobisturi tradizionale negli svuotamenti del collo è sicuro ed efficace. Il vantaggio principale sta nella semplificazione delle procedure e nell'eliminazione della necessità di usare clip o legature. In particolare, l'uso di LigaSure ha portato ad una significativa riduzione del sanguinamento intraoperatorio e una riduzione del tempo di mantenimento dei drenaggi. Ad oggi, questi risultati preliminari ci permettono di affermare che, potenzialmente, l'impiego di strumenti a basso potere termico nelle dissezioni del collo può portare ad un risparmio significativo in termini di tempo e di costi, sia diretti che indiretti.

9. Bibliografia

- 1-Kramer S, Marcil Va, Pajak Tf, McLean CJ, Davids LW. *Prognostic factors for locoregional control and metastasis and the impact on survival*. Int J RadiatOncolBiol Phis; 12:537-578, 1986
- 2- DeVita V., Hellman T., and Rosenberg's S. *Cancer Principles & Practice of Oncology 8th Edition*, Lippincot Williams & Wilkins
- 3- Bonadonna G, Robustelli Della Cuna G, Molinari R. *Neoplasie del distretto cervico-facciale*. Medicina Oncologica Masson Italia Ed, Milano 2003
- 4-Calabrese L. et al. *Diagnosis and management of neck metastases from an unknown primary*. ActaOtorrinolaringolItal 25; 2-12, 2005
- 5-Paul S. Camnitz et al. *Avoidance of early complications following radical neck dissection*, The Laryngoscope, Volume 89, Issue 1553–1562, 1979
- 6-Lopez M, *Tumori del distretto cervico-facciale in Oncologia medico pratica*, Società Editrice Universo s.r.l. Roma 2005
- 7-Albera R, Rossi G. *Otorinolaringoiatria*: pp 253-258, Edizioni Minerva Medica, 2008
- 8-Lucioni M. *Practical guide to Neck dissection*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007
- 9-Shan Jatin P. *Head and Neck Surgery and Oncology*, Third Edition, Hardcover
- 10-Cantù G, Mattavelli F, Salvatori P, Pizzi N. *Strategia su N nel carcinoma del cavo orale*, RivItalChirMax-fac.

-
- 11-Woolfgar Ja, Rogers S, West CR. *Survival and patterns of recurrence in 200 oral cancer patients treated by radical surgery and neck dissection*, Oral Oncl, 35: 3,257-265 1999
- 12-Shan JP. *Clinical staging of cervical lymph nodes(in staging)*, Head and Neck-Surgery and Oncology, 9:355-356, 2003
- 13-Robbins KT, Medina Je, Wolfe Gt, Levine Pa, Sessions Rb, PruetCw, *Standardizing neck dissection terminology*, Arch Otolaryngol Head and Neck Surg
- 14-Bocca E, Pignataro O. *A conservationtechnique in radical neckdissection in Cancer* 4:441-449; 1951
- 15-Calearo GP, Teatini G. *Functional neck dissection; anatomical grounds, surgical technique, clinical observationin Ann OtholRhinolLaryngol*, 92:215-222; 1983
- 16-Medina JE, Johnson D. *Selective neck dissection. Presented at the 33rd Annual Meeting of the American Society of Head and Neck Surger*, Hawaii May7-9;1991
- 17-De Campora E, Pagnini P. *Otorinolaringoiatria*: pp 338-342, Elsevier, 2012
- 18-Bakshi J, Panda N.K, Mohammed A.W and Dash A.K, *Neck Dissection – Techniques and Complications, Clinical Application and Recent Advances*, Prof. Raja, Kummoona (Ed.), ISBN: 978-953-51-0104-8, InTech,
- 19-Dedivitis R.A et al. *Neck Dissection complications*, in Braz J Otorhinolaryngol, 77(1):65-9, 2011.
- 20-Prokopakis E.P, Lachanas V.A, Karatzanis A.D, Benakis A.A and Velegrakis G.A, *How we do it: Application of Ligasure™ Vessel Sealing System in patients undergoing total laryngectomy and radical neck dissection in Clinical Otolaryngolory*, 30, 195-214, 2005

21-Petrakis IE, Kogerakis NE, Lasithiotakis KG, et al. *LigaSure versus clamp-and-tie thyroidectomy for benign nodular disease*, Head and Neck 2004; 26:903-909

22-Shen WT, Baumbusch MA, Kebebew E, Duh QY. *Use of the electrothermal vessel sealing system versus standard vessel ligation in thyroidectomy*. Asian J Surg 2005; 28:86-89

23-Nader N Massarweh, MD, Ned Cosgriff, MD, Douglas P Slakey, MD, *Electrosurgery: History, Principles, and Current and Future Uses* in J Am CollSurg, Vol.2, 520-530, 2006

24- Valleylab – *Principles of Electrosurgery*,
<http://www.valleylab.com/education/poes/index.html>

25-Kelly HA, Ward GE. *Electrosurgery*. Philadelphia: WB Saunder Company; 1932:1–9.

26-*Ultracision Harmonic Scalpel generator 300 system user manual*. Cincinnati, OH: Ethicon Endo-Surgery, Inc. 2001

27-Diamantis T, Kontos M, Arvelakis A, Syroukis S, Koronarchis D, Papalois A, Agapitos E, Bastounis E, Lazaris A.C; “*Comparasion of Monopolar Electrocoagulation, Bipolar Electrocoagulation, Ultracision, and LigaSure*” (2006)

28-Piero L. *Ultracision, sistemi di taglio, emostasi e dissezione ad ultrasuoni*.

29-*Ligasure Vessel Sealing System* (Valleylab Inc. Tyco International Ltd. Company)

30-Shigemura N, Akashi A, Nakagiri T, et al. *A new tissue sealing technique using the LigaSure system for non anatomical pulmonary resection: preliminary results of sutureless and stapleless thoracoscopic surgery*. Ann ThoracSurg 2004;77: 1415–1418

-
- 31-Shang A. Loh et al., *Comparative Healing of Surgical Incisions Created by the PEAK PlasmaBlade, Conventional Electrosurgery, and a Scalpel in Plastic and Reconstructive Surgery*. 2009;124: 1849-1859
- 32-Ruidiaz M.E, Cortes-Mateos M.J et al. *Quantitative Comparison of Surgical Margin Histology Following Excision With Traditional Electrosurgery and a Low-Thermal-Injury Dissection Device* in J Surg Oncology 2011
- 33-Bimal Kumar Sah, Jianjun Yang, *Clinical uses of ligasure vessel sealing system(LVSS) in surgery*, Journal of Nanjing Medical University, 2008, 22(2):102-106)
- 34-Gregory R. Lamberton et al. *Prospective Comparison of Four Laparoscopic Vessel Ligation Devices*, Journal of endourology, Volume 22, Number 10, October 2008
- 35-Fine R. E and Vose J. G, *Traditional electrosurgery and a low thermal injury dissection device yield different outcomes following bilateral skin-sparing mastectomy: a case report* in Journal of Medical Case Reports 2011, 5:212
- 36-Carlos Cordón et al. *A randomized, prospective, parallel group study comparing the Harmonic Scalpel to electrocautery in thyroidectomy* in Surgery; 137:337-341,200
- 37-Yoo Seob Shin et al. *The Efficacy of the Harmonic Scalpel in Neck Dissection: A Prospective Randomized Study* in The Laryngoscope VC 2012
- 38-Angelo Salami et al. *New trends in head and neck surgery: A prospective evaluation of the Harmonic Scalpel* in Med SciMonit, 2008; 14(5): PI1-5
- 39- Tamer Youssef, TarekMahdy, MokhtarFarid, Atif Abdel Latif, *Thyroid surgery: Use of the LigaSure Vessel Sealing*

System versus conventional knot tying. International journal of surgery 6 (2008), 323-327

40-Fine and Vose, *Traditional electrosurgery and a low thermal injury dissection device yield different outcomes following bilateral skin-sparing mastectomy: a case report* Journal of Medical Case Reports 2011, 5:212

41-Nikica Družijani et al., *Comparison of lateral thermal damage of the human peritoneum using monopolar diathermy, Harmonic scalpel and LigaSure*, Can J Surg, Vol. 55, No. 5, October 2012

42-Christian W. Wallwiener et al, *Quantifying Electrosurgery-Induced Thermal Effects and Damage to Human Tissue: An Exploratory Study with the Fallopian Tube as a Novel In-Vivo In-Situ Model*, Journal of Minimally Invasive Gynecology, Vol 17, No 1, January/February 2010

43-Robert Dodde and Jacob S. Gee, *Monopolar Electrosurgical Thermal Management System to Reduce Lateral Thermal Damage During Surgery*, Journal of Medical Devices 2010, Vol. 4 / 027505-1

44-P. A. Sutton et al *Comparison of lateral thermal spread using monopolar and bipolar diathermy, the Harmonic Scalpel and the Ligasure*, British Journal of Surgery 2010; 97: 428–433

45-Flavia de Oliveira et al. *Morphological changes in distant muscle fibers following thermal injury in Wistar rats*, Acta Cirúrgica Brasileira - Vol. 25 (6) 2010 – 525

46-Johan Carlander et al. *Heat Production, Nerve Function, and Morphology following Nerve Close Dissection with Surgical Instruments*, 2012, World Journal of Surgery, (36), 6, 1361-1362

47-Arash Moradzadeh et al. *Bipolar Electrocautery A Rodent Model of Sunderland Third-degree Nerve Injury*, Arch Facial Plast Surg. 2010;12(1):40-47

48-Mannelli G, Meccariello G, Deganello A, Maio V, Massi D, Gallo O. *Impact of low-thermal-injury devices on margin status in laryngeal cancer. An experimental ex vivo study.* Oral Oncol. 2014 Jan;50(1):32-9.

49-Paola Vincenza Sartori et al. *Ligasure versus Ultracision in thyroid surgery: a prospective randomized study,* Langenbecks Arch Surg (2008) 393:655–658

50-Giuseppe Colella et al. *Usefulness of the LigaSure Vessel Sealing System During Superficial Lobectomy of the Parotid Gland,* Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131:413-416